



Traitements des dépressions unipolaires hospitalisées au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012

Jean-Baptiste Alexanian

► To cite this version:

Jean-Baptiste Alexanian. Traitements des dépressions unipolaires hospitalisées au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00913325

HAL Id: dumas-00913325

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00913325>

Submitted on 3 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2013

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR M. ALEXANIAN Jean-Baptiste

NE LE 24/12/1983 A BEYROUTH (LIBAN)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 OCTOBRE 2013

Traitements des dépressions unipolaires hospitalisées au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012

PRESIDENT DU JURY :

Mme le Professeur Priscille GERARDIN

DIRECTEUR DE THESE :

M. le Docteur Olivier GUILLIN

EXAMINATEURS :

M. le Professeur Jean DOUCET

M. le Professeur Luc-Marie JOLY

M. le Docteur Olivier GUILLIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESSEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M ^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -,TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan **DARMONI**
M. Pierre **DECHELOTTE**
Mme Danièle **DEHESDIN**
M. Jean **DOUCET**
M. Bernard **DUBRAY**
M. Philippe **DUCROTTE**
M. Frank **DUJARDIN**
M. Fabrice **DUPARC**
M. Bertrand **DUREUIL**
Mlle Hélène **ELTCHANINOFF**
M. Thierry **FREBOURG**
M. Pierre **FREGER**
M. Jean François **GEHANNO**
M. Emmanuel **GERARDIN**
Mme Priscille **GERARDIN**
M. Michel **GODIN**
M. Philippe **GRISE**
M. Didier **HANNEQUIN**
M. Fabrice **JARDIN**
M. Luc-Marie **JOLY**
M. Pascal **JOLY**
M. Jean-Marc **KUHN**
Mme Annie **LAQUERRIERE**
M. Vincent **LAUDENBACH**
M. Joël **LECHEVALLIER**
M. Hervé **LEFEBVRE**
M. Thierry **LEQUERRE**
M. Eric **LEREBOURS**
Mlle Anne-Marie **LEROI**
M. Hervé **LEVESQUE**
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**
M. Pierre Yves **LITZLER**
M. Bertrand **MACE**
M. Eric **MALLET (Surnombre)**
M. Christophe **MARGUET**
Mlle Isabelle **MARIE**
M. Jean-Paul **MARIE**
M. Loïc **MARPEAU**
M. Stéphane **MARRET**
Mme Véronique **MERLE**
M. Pierre **MICHEL**
M. Francis **MICHOT**

L1STENSEIMEDP1-FAR2012-2013.doc

2

HCN Informatique Médicale/Techniques de communication
HCN Nutrition
HCN Oto-Rhino-Laryngologie
HB Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
CB Radiothérapie
HCN Hépato – Gastro - Entérologie
HCN Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
HCN Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
HCN Cardiologie
UFR Génétique
HCN Anatomie/Neurochirurgie
HCN Médecine et Santé au Travail
HCN Imagerie Médicale
HCN Pédopsychiatrie
HB Néphrologie
HCN Urologie
HCN Neurologie
CB Hématologie
HCN Médecine d'urgence
HCN Dermato - vénéréologie
HB Endocrinologie et maladies métaboliques
HCN Anatomie cytologie pathologiques
HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale
HCN Chirurgie infantile
HB Endocrinologie et maladies métaboliques
HB Rhumatologie
HCN Nutrition
HCN Physiologie
HB Médecine interne
HCN Chirurgie Infantile
HCN Chirurgie Cardiaque
HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
HCN Pédiatrie
HCN Pédiatrie
HB Médecine Interne
HCN ORL
HCN Gynécologie - obstétrique
HCN Pédiatrie
HCN Epidémiologie
HCN Hépato - Gastro - Entérologie
HCN Chirurgie digestive

M. Bruno **MIHOUT** (*Surnombre*)
M. Pierre-Yves **MILLIEZ**
M. Jean-François **MUIR**
M. Marc **MURAINÉ**
M. Philippe **MUSETTE**
M. Christophe **PEILLON**
M. Jean-Marc **PERON**
M. Christian **PFISTER**
M. Jean-Christophe **PLANTIER**
M. Didier **PLISSONNIER**
M. Bernard **PROUST**
M. François **PROUST**
Mme Nathalie **RIVES**
M. Jean-Christophe **RICHARD** (*Mise en dispo*)
M. Horace **ROMAN**
M. Jean-Christophe **SABOURIN**
M. Guillaume **SAVOYE**
Mme Céline **SAVOYE – COLLET**
M. Michel **SCOTTE**
Mme Fabienne **TAMION**
Mlle Florence **THIBAUT**
M. Luc **THIBERVILLE**
M. Christian **THUILLEZ**
M. Hervé **TILLY**
M. François **TRON** (*Surnombre*)
M. Jean-Jacques **TUECH**
M. Jean-Pierre **VANNIER**
M. Benoît **VEBER**
M. Pierre **VERA**
M. Eric **VERIN**
M. Eric **VERSPYCK**
M. Olivier **VITTECOQ**
M. Jacques **WEBER**

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**
M. Jeremy **BELLIEN**
Mme Caroline **BRASSE LAGNEL**
Mme Mireille **CASTANET**
M. Gérard **BUCHONNET**
Mme Nathalie **CHASTAN**

LISTENSEIMEDF*BAR2012-2013.doc

HCN Neurologie
HCN Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
HB Pneumologie
HCN Ophtalmologie
HCN Dermatologie - Vénérologie
HCN Chirurgie générale
HCN Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
HCN Urologie
HCN Bactériologie - Virologie
HCN Chirurgie vasculaire
HCN Médecine légale
HCN Neurochirurgie
HCN Biologie et méd. du dével. et de la reprod.
HCN Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
HCN Gynécologie Obstétrique
HCN Anatomie – Pathologie
HCN Hépat – Gastro
HCN Imagerie Médicale
HCN Chirurgie digestive
HCN Thérapeutique
HCN Psychiatrie d'adultes
HCN Pneumologie
HB Pharmacologie
CB Hématologie et transfusion
UFR Immunologie
HCN Chirurgie digestive
HCN Pédiatrie génétique
HCN Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
C.B Biophysique et traitement de l'image
CRMPR Médecine physique et de réadaptation
HCN Gynécologie obstétrique
HB Rhumatologie
HCN Physiologie

Mme Sophie **CLAEYSSENS**
M. Moïse **COEFFIER**
M. Manuel **ETIENNE**
M. Guillaume **GOURCEROL**
Mme Catherine **HAAS-HUBSCHER**
M. Serge **JACQUOT**
M. Joël **LADNER**
M. Jean-Baptiste **LATOUCHE**
Mme Lucie **MARECHAL-GUYANT**
M. Thomas **MOUREZ**
M. Jean-François **MENARD**
Mme Muriel **QUILLARD**
M. Vincent **RICHARD**
M. Francis **ROUSSEL**
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**

HCN Biochimie et biologie moléculaire
HCN Nutrition
HCN Maladies infectieuses et tropicales
HCN Physiologie
HCN Anesthésie - Réanimation chirurgicale
UFR Immunologie
HCN Epidémiologie, économie de la santé
UFR Biologie Cellulaire
HCN Neurologie
HCN Bactériologie
HCN Biophysique
HCN Biochimie et Biologie moléculaire
UFR Pharmacologie
HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
HCN Génétique
HCN Anatomie

4

PROFESSEUR-AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**
Mme Cristina **BADULESCU**

UFR Anglais
UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

6

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DEDICACES :

A la présidente du jury Madame le Pr. Priscille GERARDIN.

Aux membres du jury Messieurs les Professeurs Jean DOUCET, Luc-Marie JOLY et Monsieur le Docteur Olivier GUILLIN.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Dr. GUILLIN, merci pour ... *tout*.

A Mon Père, ce héros au sourire si doux.

Victor Hugo (1802-1885)

Après la bataille

Mon père, ce héros au sourire si doux,
Suivi d'un seul housard qu'il aimait entre tous
Pour sa grande bravoure et pour sa haute taille,
Parcourait à cheval, le soir d'une bataille,
Le champ couvert de morts sur qui tombait la nuit.
Il lui sembla dans l'ombre entendre un faible bruit.

C'était un Espagnol de l'armée en déroute
Qui se traînait sanglant sur le bord de la route,
Râlant, brisé, livide, et mort plus qu'à moitié.

Et qui disait: "A boire! à boire par pitié !"
Mon père, ému, tendit à son housard fidèle
Une gourde de rhum qui pendait à sa selle,
Et dit: "Tiens, donne à boire à ce pauvre blessé."

Tout à coup, au moment où le housard baissé
Se penchait vers lui, l'homme, une espèce de maure,

Saisit un pistolet qu'il éteignait encore,
Et vise au front mon père en criant: "Caramba!"

Le coup passa si près que le chapeau tomba
Et que le cheval fit un écart en arrière.
"Donne-lui tout de même à boire", dit mon père.

A ma Mère,

A ma Femme, ma Fille, mes Animaux,

A ma Famille,

A ma Belle-Famille,

A mes Amis,

Merci.

A mes Enseignants, a ceux qui ont tenté de me transmettre leur savoir,
Quel courage !

Au Docteur Gaël LE VACON pour m'avoir montré le chemin des profondeurs d'Excel et d'Access.

Au Docteur Serge DELEGUE pour son aide précieuse.

Aux Docteurs MEMBREY, ROUSSIGNOL et TERRANOVA pour leur soutien et leur *humanité*.

Au Dr. Sevan MINASSIAN pour sa relecture attentive et son amitié.

A Madame LE-BECHEC et l'ensemble de la Direction de l'Informatique Médical (DIM).

A tout le personnel du service des archives du Centre Hospitalier du Rouvray.

A toutes les équipes soignantes qui ont participé a mon apprentissage de la psychiatrie.

A tous les patients,

PLAN :

1. INTRODUCTION :19

1.1. LA DEPRESSION EST UNE MALADIE FREQUENTE, GRAVE ET INVALIDANTE

1.2. UNE PRISE EN CHARGE ADAPTEE PERMET UN BON POURCENTAGE DE REMISSION

1.3. LE RESPECT DES RECOMMANDATIONS PERMET DE MIEUX TRAITER LES PATIENTS

1.4. LES RECOMMANDATIONS SONT BASEES SUR LA LITTERATURE ET EVOLUENT AVEC CETTE DERNIERE

1.5. LE TRAITEMENT DES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION UNIPOLAIRE HOSPITALISES AU CENTRE HOSPITALIER DU ROUVRAY EN 2012

2. MATERIEL ET METHODE :29

2.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

2.2. LA POPULATION ETUDIEE

2.3. EXPLOITATION DE LA BASE DE DONNEES

2.4. ANALYSE STATISTIQUE

<u>3. RESULTATS :</u>	36
3.1. LA POPULATION	
3.2. LES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES	
3.3. ANALYSE EN SOUS-GROUPES DE PATIENTS	
3.3.1. ANALYSE EN FONCTION DU NOMBRE D'HOSPITALISATIONS	
3.3.2. ANALYSE EN FONCTION DE LA SEVERITE DE L'EPISODE	
3.3.3. ANALYSE DES PATIENTS N'AYANT PAS RECU D'ANTIDEPRESSEURS	
3.4. LES POSOLOGIES	
<u>4. DISCUSSION</u>	54
<u>5. CONCLUSION</u>	60
<u>6. BIBLIOGRAPHIE</u>	61
<u>7. RESUME</u>	77
<u>8. MOTS-CLES</u>	77

1. INTRODUCTION

La dépression est une maladie psychiatrique grave et invalidante (OMS, "Whr01_fr.pdf" 2013a). Selon l'OMS, elle est « l'une des dix causes principales des années de vie - corrigées de l'incapacité - perdues, et devrait être une des trois premières d'ici 2030 » (OMS, "whr01_fr.pdf" 2013b). Sa prise en charge médicamenteuse fait l'objet de nombreuses recommandations de la part de sociétés savantes dans de nombreux pays ("Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition"; "Depression in Adults Introduction CG90" 2013; Lam et al. 2009) dont la France (RPC Dépression 2002). Ces traitements permettent la rémission pour un peu moins de 50% des patients après seulement deux essais thérapeutiques (Warden et al. 2007). Ainsi, dans cette pathologie à la fois grave et fréquente mais dont les traitements sont efficaces, le bon respect des recommandations représente un enjeu majeur de santé publique (Yoshino et al. 2009; Trivedi et al. 2004).

1.1. LA DEPRESSION EST UNE MALADIE FREQUENTE, GRAVE ET INVALIDANTE

Aux Etats-Unis d'Amérique, une étude épidémiologique de grande envergure (Kessler et al. 2003) en population générale rapportait que la prévalence sur vie entière de la dépression était d'une personne sur six. La prévalence annuelle était, elle, de 6,6 %. La quasi-totalité (96,9%) des patients souffrant de dépression se sentaient handicapés et environ 60% se sentaient très handicapés par la pathologie, particulièrement sur le plan social (43%) et professionnel (28%). L'incapacité totale à travailler était évaluée à 35 jours en moyenne. Concernant la sévérité, environ 10% des patients souffraient d'épisodes d'intensité légère, 39% modérée, 38% sévère et 13% très sévère. Cette sévérité était fortement corrélée avec le sentiment de handicap et avec la présence de comorbidités psychiatriques. Le niveau d'intervention thérapeutique, la gravité du handicap, la durée de la maladie et le nombre de comorbidités étaient corrélés au niveau de sévérité des patients. L'adéquation de la prise en charge était également corrélée avec le niveau de sévérité des patients ; plus la pathologie était sévère, plus sa prise en charge était adéquate. Le niveau d'adéquation des prises en charge était évalué en fonction du nombre de recommandations effectivement mises en place pour un patient donné durant les douze derniers mois. Ces recommandations comportaient les prises en charge institutionnelle, psychothérapeutique et médicamenteuse. Le niveau minimal

d'adéquation consistait en (1) la réalisation d'au moins quatre consultations psychiatriques avec une prescription d'antidépresseur ou de thymorégulateur pendant au moins 30 jours dans l'année ou (2) au moins 8 séances de psychothérapie d'une durée d'au moins 30 minutes dans l'année.

Les patients bénéficiant d'une prise en charge par un spécialiste en psychiatrie avaient un niveau d'adéquation de leur prise en charge variant de 37.0 à 83.5% en fonction de leur sévérité. Les patients sévères et très sévères bénéficiaient respectivement d'une adéquation de leur prise en charge de 63,5 et 83,5%. De manière générale, le plus fort niveau d'adéquation était obtenu par les spécialistes en psychiatrie.

Une étude de moindre envergure a été réalisée en Europe dans six pays dont la France (Alonso et al. 2004). Elle retrouvait une prévalence sur vie entière des troubles de l'humeur d'environ 14% et une prévalence annuelle de 4,2%, ce qui diffère peu de l'étude étasunienne. Le niveau d'adéquation de la prise en charge était également évalué et rapportait que moins d'un tiers des patients souffrant de troubles de l'humeur ou d'anxiété avait consulté un service de soins lors des douze derniers mois (Fernández et al. 2007). Pour les patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé, 45% d'entre eux avaient une prise en charge adaptée. Etait considéré comme une prise en charge adaptée la prescription d'un antidépresseur pendant au moins 2 mois et 4 visites avec un soignant dans les 12 derniers mois.

Ainsi, la dépression est considérée comme une pathologie fréquente, grave et invalidante pour laquelle la qualité de prise en charge pouvait être améliorée.

1.2. UNE PRISE EN CHARGE ADAPTEE PERMET UN BON POURCENTAGE DE REMISSION

L'étude Star*D (Warden et al. 2007) a permis d'évaluer le pourcentage des patients en rémission dans l'épisode dépressif caractérisé unipolaire en fonction de différentes stratégies thérapeutiques. Comme d'autres études (Rush, Kraemer, et al. 2006), elle a montré que les patients entrant en rémission avaient un meilleur pronostic vis à vis de la rechute que ceux étant simplement répondeurs aux traitements (41% versus 71%), démontrant la nécessité pour le praticien de se donner l'objectif de la rémission. Cette étude a également permis de montrer qu'aucune des stratégies de deuxième ligne n'était supérieure à une autre mais que passer d'une stratégie à une autre permettait à un nombre significatif de patient d'entrer en

rémission, suggérant ainsi la nécessité d'une prise en charge active de la part du praticien. Dans cette étude, un quart des patients souffraient d'une dépression chronique (épisode index il y a plus de deux ans) et trois quart souffraient de dépression récurrente.

La rémission était obtenue chez environ 30% des patients avec un traitement par CITALOPRAM à une dose moyenne de 41.8mg en 6,7 semaines en moyenne (Trivedi, Rush, et al. 2006) .

Les patients n'étant pas entrés en rémission avec le CITALOPRAM et qui ont ensuite bénéficié d'un changement de molécule pour la SERTRALINE, la VENLAFAXINE ou le BUPROPION ont eu un pourcentage d'entrée en rémission d'environ 25% après environ 6 semaines de traitements. Ceux n'ayant pas répondu au CITALOPRAM et qui ont ensuite bénéficié de l'ajout d'un traitement par BUPROPION ou BUSPIRONE ont eu un pourcentage de rémission de respectivement 39 et 33% sans qu'il n'existe de différence significative entre ces deux stratégies (Rush, Trivedi, et al. 2006). Ceux n'ayant pas répondu au CITALOPRAM et ayant bénéficié d'une augmentation par psychothérapie cognitive versus d'une augmentation par BUSPIRONE ou BUPROPION et ceux ayant bénéficiés d'un remplacement du CITALOPRAM par une psychothérapie versus un traitement par VENLAFAXINE, SERTRALINE ou BUPROPION ne différaient pas dans leur pourcentage de rémission (Thase, Friedman, et al. 2007).

La troisième ligne de traitement concernait les patients n'étant pas entrés en rémission après la deuxième phase. Ces derniers bénéficiaient soit d'une augmentation par LITHIUM ou L-THYROXINE ou bien d'un changement de traitement par MIRTAZAPINE ou NORTRIPTYLINE (Antidépresseur Tricyclique non disponible en France). Les patients bénéficiant d'un changement de traitement entraient en rémission dans 12,5% des cas avec la NORTRYPTILINE et 8% des cas avec la MIRTAZAPINE (Fava, Rush, et al. 2006). Ceux ayant bénéficié d'une augmentation entraient en rémission dans environ 25% des cas pour la L-THYROXINE et 13% des cas pour le LITHIUM (Nierenberg et al. 2006).

Enfin, en quatrième ligne, les patients n'ayant pas pu entrer en rémission avec les 3 stratégies précédentes ont bénéficié d'un traitement par association de VENLAFAXINE plus MIRTAZAPINE ou d'un traitement par TRANYLCYPROMINE (Inhibiteur de la Monoamine Oxydase non réversible et non sélectif qui n'est pas disponible en France mais pharmacologiquement proche de l'IPRONIAZIDE). On observait un pourcentage de rémission de 15,7% pour l'association VENLAFAXINE plus MIRTAZAPINE et de 13,8% pour la TRANYLCYPROMINE (McGrath et al. 2006).

Un patient sur trois ayant bénéficié d'une rémission dès la première ligne de traitement a rechuté dans les 12 mois suivant et entre 43 et 50% des patients ayant bénéficié d'autres lignes de traitements ont rechuté dans les 12 mois suivant leur rémission.

De manière générale, si une minorité de patients bénéficiaient d'une rémission sous CITALOPRAM, quasiment la moitié (46,3%) d'entre eux y accédaient après la deuxième ligne de traitement.

Ainsi, les traitements disponibles pour lutter contre la dépression permettent à une majorité des patients de connaître la rémission. Cependant, il semble nécessaire pour le praticien de mettre en place une stratégie ordonnée et incisive.

1.3. LE RESPECT DES RECOMMANDATIONS PERMET DE MIEUX TRAITER LES PATIENTS

L'intérêt du respect des recommandations a été montré dans deux études. Ces études contrôlées et randomisées comparaient deux groupes de patients souffrant de dépression, l'un avec un traitement « comme d'habitude » (« treatment as usual ») et l'autre avec un traitement devant respecter un protocole précis inspiré des recommandations. Dans la première étude, le temps avant rémission du groupe respectant les recommandations était environ deux fois plus court que celui du groupe « comme d'habitude » (Yoshino et al. 2009). Dans la seconde étude, tous les patients diminuaient significativement leur score de dépression mais ceux suivant l'algorithme décisionnel deux fois plus que les autres (Trivedi et al. 2004). Les patients sévères et très sévères étaient particulièrement concernés par cette différence.

Ainsi, la mise en pratique des recommandations permet d'améliorer plus rapidement et de manière plus importante les patients souffrant de dépression. Il s'agit donc pour le praticien de bien connaître cette littérature et les recommandations sur laquelle elles se basent.

1.4. LES RECOMMANDATIONS SONT BASEES SUR LA LITTERATURE ET EVOLUENT AVEC CETTE DERNIERE

La recommandation française datant de 2002 et de 2007 et émanant de la Haute Autorité de Santé (HAS), les recommandations de l'American Psychiatric Association (APA) ("Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition" 2010) ainsi que les recommandations du Canadien Network for Mood and Anxiety Disorder (CANMAT) (Lam et al. 2009) ont fait l'objet d'une comparaison. Il

n'existait pas de différence majeure entre ces deux dernières recommandations sur le plan des niveaux de preuve attribués à chaque médicament et les études justifiant ces recommandations étaient quasi systématiquement les mêmes (Patkar and Pae 2013). Cependant, la CANMAT proposait des stratégies plus précises et hiérarchisées alors que l'APA ne différenciait que les traitements de première, deuxième et troisième intention.

La recommandation française datant de 2002 était à la fois trop ancienne pour être comparée aux autres recommandations et ne s'adressait qu'à la prise en charge ambulatoire. Celle de 2007, faisant actuellement l'objet d'une suspension ("Haute Autorité de Santé - Indépendance de L'expertise : La Haute Autorité de Santé Tient Ses Engagements" 2013), ne traitait pas des dépressions résistantes et ciblait la « prise en charge des complications évolutives d'un épisode dépressif caractérisé de l'adulte », ce qui ne permettait pas de la comparer aux autres. Elle excluait par exemple de son analyse les traitements antipsychotiques car ceux-ci n'avaient pas montré une efficacité que chez les patients souffrants de dépression résistante.

Quand un traitement médicamenteux est nécessaire, l'antidépresseur est la base du traitement. En effet, dans les deux recommandations en première intention chez les patients présentant une dépression sévère ou une dépression moyenne ou légère n'ayant pas répondu à d'autres prises en charge non médicamenteuse, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) étaient recommandés car ayant montré une efficacité supérieure au placebo (Arroll et al. 2009) et comparable aux Antidépresseurs Tricycliques (ATC) (MacGillivray et al. 2003; S A Montgomery 2001; Anderson 2000; A Cipriani et al. 2005). Parmi ceux-ci, ces recommandations s'accordent sur une possible supériorité de l'ESCITALOPRAM (Kennedy, Andersen, and Thase 2009), de la VENLAFAXINE (Nemeroff et al. 2008), de la SERTRALINE (Andrea Cipriani, La Ferla, et al. 2009), et de la DULOXETINE (Stuart A Montgomery et al. 2007) par rapport aux autres ISRS et IRSNa. Le MILNACIPRAN était également concerné (Stuart A Montgomery et al. 2007) mais ne figurait que dans la recommandation canadienne, ce dernier n'étant pas disponible aux États-Unis d'Amérique au moment de la rédaction de cette recommandation. La MIRTAZAPINE, qui agit sur les voies de neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique est considérée dans les deux recommandations comme équivalente aux ISRS et IRSNa réputés les plus efficaces (Andrea Cipriani, Furukawa, et al. 2009).

Ces recommandations s'accordent également sur l'absence de supériorité retrouvée des autres familles d'antidépresseurs (Inhibiteur de la Monoamine Oxydase (IMAO), Antidépresseur Tricyclique (ATC)) majoritairement en raison de l'absence d'études de supériorité de ces molécules sur les ISRS et IRSNa. Les ATC sont considérés dans les deux recommandations comme des traitements de seconde intention et les IMAO de troisième intention en raison de leurs effets secondaires et de leurs difficultés d'utilisation.

Le BUPROPION dont le mécanisme d'action est majoritairement inconnu (Fava et al. 2005) est considéré dans les deux recommandations comme un traitement d'association aux antidépresseurs en deuxième intention.

Il existe cependant des différences de niveaux de recommandation. En effet, chez les patients n'ayant pas répondu au traitement antidépresseur de première intention, la CANMAT ne hiérarchise pas un changement d'antidépresseur, une augmentation du traitement antidépresseur par un Antipsychotique de Seconde Génération (ASG) ou d'adjonction de Lithium alors que l'APA recommande un changement d'antidépresseur avant d'envisager une augmentation par Lithium ou antipsychotique et insiste sur les effets secondaires et la faible amélioration symptomatique apportée par ces derniers.

Bien que l'association de deux antidépresseurs soit fréquente (Mischoulon et al. 2000; Horgan 2007; de la Gándara et al. 2005), les études ayant montré une efficacité de ces associations sont peu nombreuses. Les molécules ayant le plus fort niveau de preuve en association avec un autre antidépresseur sont la MIANSERINE et la MIRTAZAPINE. La MIANSERINE associée à la FLUOXETINE chez les patients non répondeurs à la FLUOXETINE seule permettait d'augmenter le pourcentage de patients répondeurs ($P < 0,03$, taille de l'effet ; 0,665) (Ferrerri et al. 2001) et la MIRTAZAPINE associée à un autre antidépresseur permettait de passer de 13,3% à 45,4% de rémissions (Carpenter, Yasmin, and Price 2002). L'association VENLAFAXINE plus MIRTAZAPINE a fait l'objet de résultats contradictoires ; l'étude CO-MED (Rush, Trivedi, Stewart, Nierenberg, Fava, Kurian, et al. 2011a) ne montrait pas d'efficacité supérieure de cette association comparée à l'ESCITALOPRAM plus placebo ou à l'ESCITALOPRAM plus BUPROPION et présentait significativement plus d'effets secondaires. Une étude randomisée contre placebo a montré une efficacité supérieure de cette association contre de la FLUOXETINE seule (Tarsitani and Pasquini 2010) et une autre étude a montré la supériorité de l'association de la MIRTAZAPINE avec de la VENLAFAXINE ou du BUPROPION ou de la FLUOXETINE versus la FLUOXETINE seule (Blier et al. 2010). De manière générale, les associations

d'antidépresseurs présentent un niveau de preuve inférieur à l'association d'un antidépresseur avec un antipsychotique de seconde génération.

Depuis les précédentes recommandations datant de 2000 à 2002, certains traitements antipsychotiques de seconde génération (ASG) ont montré une efficacité en association avec certains traitements antidépresseurs chez les patients souffrant d'épisode dépressif pas ou insuffisamment répondeurs à un traitement antidépresseur de première intention (Patkar et Pae 2013; Wright, Eiland, et Lorenz 2013; Fleurence et al. 2009).

L'association de l'OLANZAPINE avec la FLUOXETINE a fait l'objet de plusieurs études positives de non infériorité (Richard C Shelton et al. 2005a; Rothschild et al. 2004; R C Shelton et al. 2001). En outre, chez les patients présentant deux échecs de traitement antidépresseur pour l'obtention d'une rémission, l'association OLANZAPINE plus FLUOXETINE a montré sa supériorité sur la FLUOXETINE seule et l'OLANZAPINE seule (Thase, Corya, et al. 2007). Cependant, plusieurs études ont montré une prise de poids significativement plus importante avec l'association d'OLANZAPINE versus un antidépresseur seul (Andersen, Clemow, and Corya 2005a; Seo et al. 2009).

L'ARIPRAZOLE a également fait l'objet d'études positives (Berman et al. 2007) et il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication par l'agence nationale du médicament aux Etats-Unis d'Amérique. Deux études contrôlées, randomisées en double aveugle ont montré son efficacité en augmentation d'un traitement antidépresseur chez des patients pas ou insuffisamment répondeurs au traitement antidépresseur de première ligne (Berman et al. 2009; Marcus et al. 2008). Des études s'appuyant sur ces résultats tendaient à montrer une diminution de la suicidalité (Weisler et al. 2011) et une efficacité sur le cœur des symptômes de la dépression (Nelson et al. 2010). En outre, une étude suggère son efficacité en association à la SERTRALINE en *première intention*, c'est-à-dire chez les patients naïfs de traitement (Lin, Lin, and Jang 2011).

La QUETIAPINE associée aux antidépresseurs bénéficie en France de l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement « adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie ». Elle a fait l'objet de nombreuses études positives en terme d'efficacité mais avec un profil d'effets secondaires qui doit être pris en compte par le praticien (Maneeton et al. 2012). La QUETIAPINE a été évalué seule contre placebo et a montré sa supériorité sur ce dernier et seule contre la DULOXETINE et a montré son équivalence (Cutler et al. 2009). En association, elle a fait l'objet d'études positives avec des

ISRS ou de la VENLAFAXINE et avec la FLUOXETINE (Garakani et al. 2008). La QUETIAPINE a également été comparée au LITHIUM comme traitement d'augmentation des antidépresseurs et a montré une efficacité comparable à ce dernier (Dorée et al. 2007; Michael Bauer et al. 2013).

Bien qu'ayant fait très tôt l'objet d'un intérêt dans le traitement des dépressions résistantes (Ostroff and Nelson 1999; Hirose and Ashby 2002), la RISPERIDONE bénéficie de moins d'études contrôlées randomisées contre placebo. Une seule étude de ce type a été réalisée en population générale (Keitner et al. 2009). Cependant, d'autres études de moindre niveau de preuve ont montré une efficacité de ce traitement dans cette indication (Fang et al. 2011; Reeves et al. 2008; Mahmoud et al. 2007; Alexopoulos et al. 2008; Rapaport et al. 2006).

L'AMISULPRIDE, molécule non disponible aux Etats-Unis d'Amérique, n'était pas citée dans les recommandations dans cette indication. Cependant, cette molécule a fait l'objet de nombreuses études dans le traitement de la dépression et de la dysthymie depuis les années 1990 (Hardoy and Carta 2010; Rocca et al. 2002; Cassano, Jori, and AMIMAJOR Group 2002; Amore, Jori, and AMISERT Investigators 2001; Ravizza 1999; Boyer et al. 1999; Smeraldi 1998; Lecrubier et al. 1997; León et al. 1994) et une méta analyse postérieure aux recommandations et incluant la dysthymie dans ses critères de recherche suggérait l'intérêt de cette molécule dans les troubles dépressifs (Komossa et al. 2010).

Bien que la plupart des molécules de cette famille aient montré une efficacité dans le traitement de la dépression, tous les essais n'étaient pas positifs (Corya et al. 2006; Richard C Shelton et al. 2005b; Garakani et al. 2008) et les effets secondaires (Andersen, Clemow, and Corya 2005b) ainsi que la baisse de l'observance due à l'association de ces molécules devraient être pris en compte par le praticien (Nelson and Papakostas 2009).

Le Lithium, a contrario, faisait l'objet d'un niveau de preuve élevé dans la littérature pour le traitement d'augmentation des antidépresseurs dans la dépression unipolaire (Goodwin, Souza, and Austin 1992; M Bauer and Dopfmer 1999; A Cipriani et al. 2006; Crossley and Bauer 2007). Le lithium a également montré une efficacité dans la prévention de la rechute dépressive (M Bauer and Döpfmer 2000). En outre, il permettrait de diminuer le risque de passage à l'acte auto-agressif chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur (Andrea Cipriani et al. 2005). Cependant, les prescriptions de Lithium en ambulatoire aux Etats-Unis ont reculé chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire et ce au profit des

traitements anticonvulsivants, possiblement en raison de leur facilité d'utilisation et de leur tolérance aux yeux des prescripteurs (Blanco et al. 2002).

Les traitements anticonvulsivants ne faisaient pas l'objet d'une recommandation dans la CANMAT et ne pouvaient être recommandés par l'APA que dans certains cas d'épilepsie associée (Schmitz 2002). Certaines études suggéraient que la CARBAMAZEPINE, l'ACIDE VALPROIQUE et la LAMOTRIGINE pourraient avoir une efficacité dans le traitement des dépressions résistantes (Barbosa, Berk, and Vorster 2003; Schindler and Anghelescu 2007; Cullen et al. 1991; Trivedi, Fava, et al. 2006) cependant il pourrait exister un risque d'aggravation de la symptomatologie sous ce type de traitement (Kuehn 2008).

Une étude rétrospective française (Hantouche et al. 2005) a montré que 30% des patients souffrant d'une dépression unipolaire ayant reçu une augmentation par stabilisateur de l'humeur (LITHIUM, VALPROMIDE, CARBAMAZEPINE) en avaient bénéficié. Le profil de ces patients répondeurs était plutôt des jeunes avec des intervalles libres entre les épisodes, un niveau d'activité et d'énergie plutôt conservées, plus d'idées suicidaires et de culpabilité et plus d'agitation psychomotrice. Sur ce dernier point, une étude avec de petits effectifs peut laisser penser que le DIVALPROEX (VALPROMIDE) pourrait avoir une efficacité sur l'agitation chez les patients souffrant d'une dépression (Debattista et al. 2005).

Selon les recommandations, les traitements anxiolytiques, sédatifs ou hypnotiques ne devaient pas faire l'objet d'une prescription systématique en raison du peu d'études randomisées en double aveugle contre placebo montrant une supériorité de l'association de ce type de molécule aux antidépresseurs.

Cependant, la CYAMEMAZINE, antipsychotique sédatif, bénéficie en France d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de courte durée de la dépression en association à un traitement antidépresseur. Cette molécule a montré une efficacité sur l'anxiété des patients souffrant de dépression et sur le sevrage en alcool et en benzodiazépines (Bourin, Dailly, and Hascöet 2004; Benyamina, Naassila, and Bourin 2012).

Le LORMETAZEPAM, benzodiazépine hypnotique, a montré dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo une efficacité en association à un traitement antidépresseur tricyclique sur l'amélioration de la symptomatologie dépressive (Nolen et al. 1993).

Bien qu'ayant des indications limitées et des durées de traitement devant être courtes, ces molécules, et particulièrement les benzodiazépines et les hypnotiques, sont largement prescrites (Valenstein et al. 2004) et particulièrement en France (Lépine and Gasquet 2006).

La dépression étant ainsi une maladie grave, fréquente et invalidante mais pour laquelle des traitements peuvent être efficaces particulièrement s'ils sont bien conduits, nous avons souhaité connaître et évaluer sa prise en charge au Centre Hospitalier du Rouvray.

1.5. LE TRAITEMENT DES PATIENTS SOUFFRANT DE DEPRESSION UNIPOLAIRE HOSPITALISES AU CENTRE HOSPITALIER DU ROUVRAY EN 2012

Nous nous sommes intéressés aux prescriptions médicamenteuses des patients hospitalisés pour dépression unipolaire en 2012 au Centre Hospitalier du Rouvray (CHR). Ces prescriptions n'avaient jamais fait l'objet d'une telle analyse.

L'objectif principal de cette étude était de décrire la pharmaco-épidémiologie de la dépression au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012. L'objectif secondaire était de comparer ces résultats aux recommandations.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

Le CHR a mis en place un système d'information et de communication permettant de faciliter et d'informatiser les prescriptions médicales, les données diagnostiques et les données épidémiologiques des patients. Ce logiciel, CORTEXTE ("CapCir - CORTEXTE" 2013), est effectif depuis 2007 concernant les prescriptions médicamenteuses et les diagnostics. C'est la base de données de ce logiciel qui a été interrogée pour obtenir les informations recherchées.

2.1.1 RECUEIL DES DONNEES DIAGNOSTIQUES

Logiciel utilisé :

Les données ont été extraites au format XLS du logiciel CORTEXTE 7.07 pour le système d'exploitation WINDOWS.

Procédure utilisée :

Les informations de codes diagnostics ont été recueillies via le module STAT / ETAT SPECIFIQUE.

Cette procédure a été réalisée service par service pour l'ensemble des services d'admission de l'hôpital.

Paramètres utilisés :

Les paramètres utilisés ont été DIAG/DIAG-TEST puis les dates de recherche, du 01/01/2012 au 31/12/2012 inclus. Cela a permis d'obtenir l'ensemble des diagnostics de 2012.

Type de données recherchées :

Concernant le patient :

Numéro d'identification du patient (anonyme)

Code (diagnostique) : correspond au(x) code(s) diagnostique(s) qu'a reçu le patient

Date de naissance

Sexe du patient

Situation civile

Profession

Situation familiale

Nombre d'enfants

L'hospitalisation :

Code de l'unité

Date de début

Date de fin

Provenance

Mode d'entrée

Mode de sortie

Présentation des résultats:

Les fichiers résultant de cette procédure étaient au format XLS et ont été lues par le logiciel EXCEL (Microsoft). A chaque ligne correspondait un diagnostic. Il pouvait donc y avoir plusieurs lignes pour un même patient et pour une même hospitalisation si ce dernier avait reçu plusieurs diagnostics, différents ou non. Un patient hospitalisé depuis plusieurs années pouvait donc avoir plusieurs fois le même diagnostic.

Fusion des résultats dans un fichier unique :

Pour des raisons pratiques, les 12 fichiers correspondant aux 12 unités d'admission ont été fusionnés pour ne donner qu'un seul fichier de diagnostics.

2.1.2. RECEUIL DES DONNEES THERAPEUTHIQUES :

Logiciel utilisé :

Les données brutes ont été extraites au format CVS du logiciel CORTEXTE 2.4r17

Procédure utilisée :

Utilisation du module STATISTIQUE puis MEDICAMENTS puis utilisation de la fonction CPR18 - PRESCRIPTIONS SELON CLASSE ATC ET LIBELLE DIAGNOSTIC CIM 10. Cette procédure a été réalisée service par service.

Paramètres utilisés :

Le seul critère utilisé a été la date de prescription, ce qui a permis d'avoir toutes les prescriptions réalisées pour tous les patients du 01/01/2012 au 31/12/2012.

Type de données recherchées :

Numéro d'identification du patient (anonyme)

Médicament

Date prescription

Fin prescription

Présentation des résultats de recherche :

Les fichiers résultant de cette procédure étaient au format CVS et ont été lus par le logiciel EXCEL (Microsoft). A chaque ligne correspondait une prescription de traitement. Tous les patients avaient donc plusieurs lignes de traitements.

Fusion des résultats dans un fichier unique :

Pour des raisons pratiques, les 12 fichiers correspondant aux 12 services ont été fusionnés pour ne donner qu'un seul fichier de traitement.

2.1.3. FUSION DES FICHIERS POUR CREER UNE BASE DE DONNEES

L'exploitation des fichiers tels que présentés jusqu'alors ne permettait pas d'associer un traitement à un diagnostic pour un même patient. Pour ce faire, la fusion des deux fichiers avec la création d'une base de données a permis d'associer pour une même personne un diagnostic avec un traitement reçu.

Logiciel utilisé :

Le logiciel utilisé pour la création de cette base de données a été ACCESS (MICROSOFT).

Procédure utilisée :

Le fichier unique de diagnostic et le fichier unique de traitement ont été importés dans ACCESS au format XLS. Une requête a été réalisée entre ces deux fichiers.

Paramètres utilisés :

La requête permet de comparer les deux fichiers. Le seul paramètre utilisé pour associer les deux fichiers a été le numéro d'identification du patient.

Présentation des résultats de la base de données :

La base de données ainsi réalisée a été exportée au format XLS. Elle se présentait comme une succession de lignes où correspondait pour un nom, un code, un traitement et le reste des informations recueillies (cf. supra). Pour un même nom et un même diagnostic il y avait plusieurs lignes de traitements. Pour un même nom et un même traitement il pouvait y avoir plusieurs lignes de codes diagnostiques. Ainsi, en l'état, le fichier n'était pas exploitable car comportait trop de doublons. En outre, la date des traitements ne correspondait pas forcément à la date du code, ainsi, des traitements administrés au patient pouvaient ne pas correspondre à la période où le patient était hospitalisé pour un code donné.

2.1.4. TRAITEMENT DE LA BASE DE DONNEES

Plusieurs fichiers ont dû être créés pour supprimer les doublons et les informations non cohérentes (doublons apparaissant à la fusion des fichiers code et traitement).

Fichier patient unique :

Un fichier de patient unique a été créé pour traiter les données démographiques en évitant des doublons. Ce fichier était sélectionné sur le numéro d'identification du patient et permettait d'avoir une seule ligne pour un seul patient avec l'ensemble de ses données démographiques.

Fichier du traitement unique :

Un fichier de traitement unique a été créé pour notamment traiter les données relatives à la thérapeutique. Un traitement du fichier a été réalisé pour retirer les doublons dus à la requête ACCESS. Un tri a été effectué pour associer l'étendue de la date du code diagnostic et la date du traitement, permettant ainsi de s'assurer que le traitement prescrit correspondait bien à la date du diagnostic. Nous avons ensuite sélectionné uniquement la molécule utilisée sans tenir compte de sa posologie, évitant ainsi les doublons dus à des posologies différentes d'une même molécule. Enfin, seules les molécules encore prescrites à la sortie du patient ont été sélectionnées en comparant la date de sortie et la date de fin de prescription. Ce fichier

était donc sélectionné sur le nom de la molécule et permettait d'avoir une seule ligne par traitement de sortie.

Fichier du code unique :

Un fichier de code unique a été créé pour notamment traiter les données de code diagnostic en évitant les doublons biaisant les résultats. Ce fichier était donc sélectionné sur le code diagnostic et permettait d'avoir une seule ligne par diagnostic. Il pouvait donc y avoir plusieurs lignes par patients mais pas pour le même diagnostic.

Fichier de l'hospitalisation unique :

Un fichier d'hospitalisation unique a été créé pour notamment traiter les données d'hospitalisation. Les doublons dus à la requête ACCESS ont été supprimés. Les mutations et transferts n'aboutissant pas à une sortie définitive d'hospitalisation ont été supprimés pour éviter de considérer comme nouvelle hospitalisation ce qui n'a été qu'un changement d'unité ou une permission.

Les fichiers par diagnostics :

Ces mêmes fichiers uniques ont été traités pour obtenir les mêmes types de fichiers mais uniquement pour des patients répondant à certains critères de code diagnostic.

2.2. LA POPULATION ETUDIEE

2.2.1. CRITERES D'INCLUSION

Avoir été hospitalisé dans une unité d'admission ou l'unité Saint-Jean ou l'unité de gérontopsychiatrie au cours de l'année 2012 au CHR et y avoir reçu un code diagnostic CIM 10 F32.X ou F33.X.

2.2.2. CRITERES D'EXCLUSION

Avoir reçu en 2012 un diagnostic : F0X, F2X, F7X, F8X, F9X, c'est-à-dire respectivement les patients entrant dans le spectre de la démence, de la schizophrénie, du retard mental, du trouble du développement, de la pathologie spécifique à la pédopsychiatrie.

Avoir reçu en 2012 un autre diagnostic de trouble de l'humeur : F30.X, F31.X, F34.X, F38.X, F39.X, c'est-à-dire le spectre du trouble bipolaire et les diagnostics non précisés.

Avoir reçu en 2012 un code diagnostic commençant par : AX-WX et YX, c'est-à-dire toute pathologie somatique.

2.2.3. CRITERE N'INFLUENÇANT PAS L'INCLUSION :

Avoir reçu en 2012 un code en X ou en Z.

Les comorbidités : sont acceptés les patients ayant reçu un code commençant par F1, F4, F5, F6, c'est-à-dire respectivement les patients souffrant de troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives, de trouble anxieux, de trouble somatique ayant une origine psychique et de trouble de la personnalité.

2.2.4. ANALYSE EN SOUS-GROUPES :

Nous avons comparé les traitements :

Des patients n'ayant reçu que des diagnostics de sévérité de l'épisode léger à modéré et ceux n'ayant reçu que des diagnostics de l'épisode de sévérité sévère avec ou sans symptômes psychotiques.

Des patients hospitalisés à une seule reprise et ceux hospitalisés à plusieurs reprises.

2.3. EXPLOITATION DE LA BASE DE DONNEES

2.3.1. DONNEES STATISTIQUES GENERALES

A partir de ces différents fichiers ont été recherchés :

Tous diagnostic confondus :

Le nombre d'hospitalisations

Le nombre de patients

L'âge moyen des patients

La répartition des sexes entre patients

Le nombre d'hospitalisations par patient

Le temps moyen d'hospitalisation

Le nombre de diagnostics différents reçus par patient

Le pourcentage de prescription de chaque traitement

Le pourcentage de prescription de chaque classe de traitement

Le pourcentage de chaque diagnostic

Le pourcentage de chaque classe diagnostique

2.3.2. DONNEES STATISTIQUES CROISEES

Ont été analysés en sous-groupe :

Le pourcentage de prescription de chaque traitement psychotrope

Le pourcentage de prescription de chaque groupe de traitement psychotrope

Si des différences significatives de prescription de traitement étaient retrouvées entre groupes, étaient recherchées des différences de comorbidités entre les patients recevant ce traitement et les autres.

2.5. ANALYSE STATISTIQUE

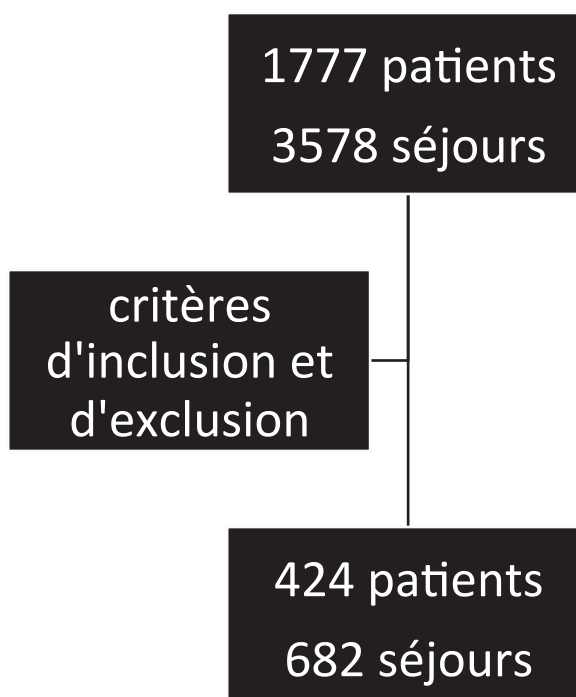
Les analyses statistiques ont été réalisées sur internet sur le site universitaire BiostaTGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>).

3. RESULTATS

3.1. LA POPULATION

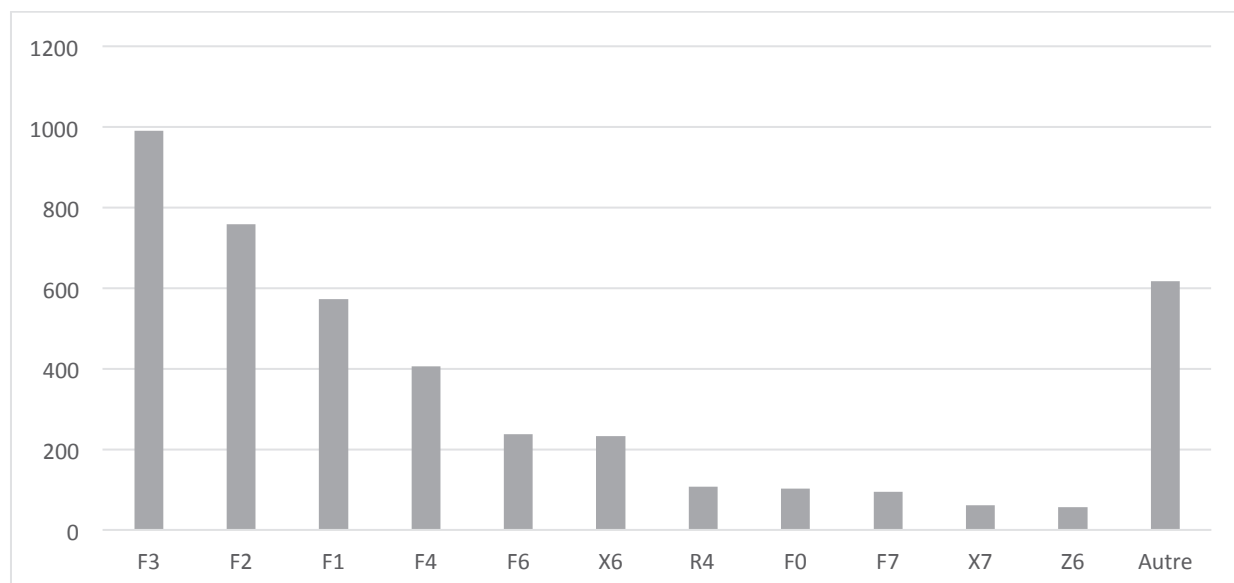
La file active des patients hospitalisés était de 1777 sujets, représentant 3578 séjours en 2012. Au sein de cette file active, 23,8% des patients rencontraient les critères d'inclusion dans notre étude, ce qui représentait 682 séjours (19.06%) (Graphique 1).

Graphique 1 : Diagramme de flux



Les troubles de l'humeur, à savoir les épisodes dépressifs isolés (F32) ou récurrents (F33) et les patients souffrant de trouble bipolaire (F31), sont les troubles qui étaient à l'origine du plus grand nombre de diagnostics dans notre base de données (graphique 2).

Graphique 2 : Répartition des diagnostics au sein de la population des patients hospitalisés en 2012



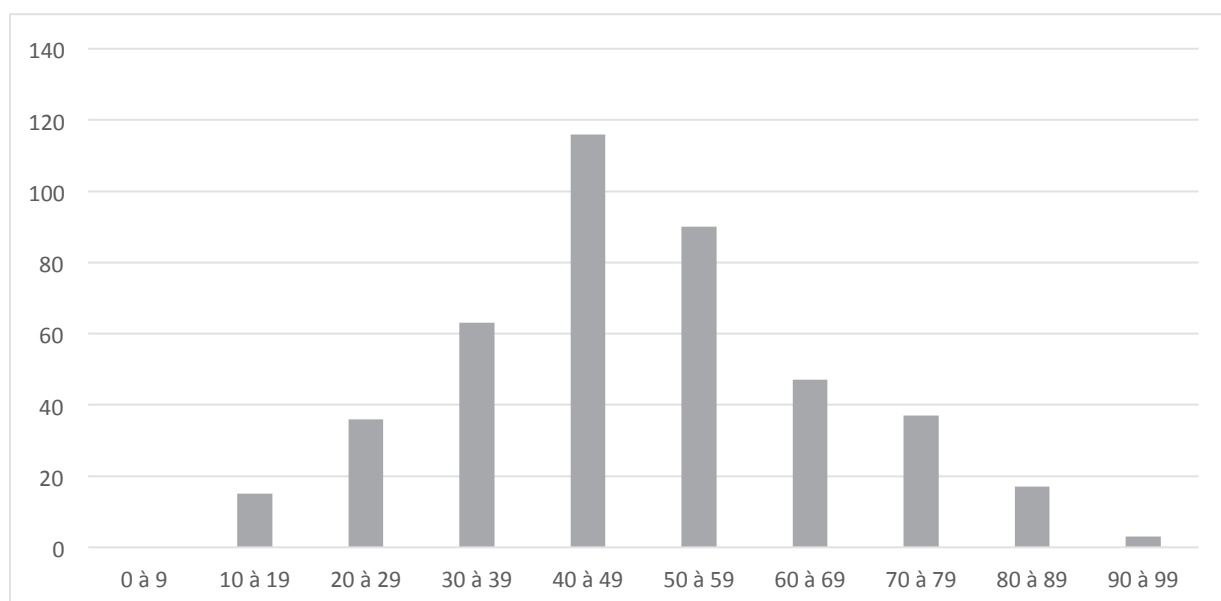
Les données sociodémographiques de notre échantillon de 424 patients sont présentées dans le tableau 1.

Nous observons une population avec un sex-ratio proche de 1, dont la médiane d'âge était de 48 ans (graphique 3), dont la moitié de l'effectif vivait seul et était sans emploi. On ne retrouvait pas de différence significative pour ce qui était du statut marital ($\text{Khi}^2 = 0.27$, $p = 0.59$) et de la situation professionnelle ($\text{Khi}^2 = 1.03$, $p = 0.31$) entre les hommes et les femmes.

Tableau 1 : Données démographiques des patients inclus

Caractéristiques	Pourcentage	Moyenne	Médiane	Ecart-Type	Etendu
Sexe					
Femme	56				
Homme	44				
Age (ans)					
		49,2	48	16,6	15 - 92
Femme		51,8	51	17,8	15 - 92
Homme		45,8	46	14,24	16 - 90
Enfants					
		1,72	2	1,12	0 - 9
Sans	20,9				
1 ou plus	79,1	2,17	2	1,25	0 - 9
Situation familiale					
Seul	56,9				
En couple	43,1				
Situation professionnel					
Non actif	41,6				
Actif	41				
Retraité	17,4				

Graphique 3 : Nombre de patients appartenant à chacune des classes d'âge exprimé en année



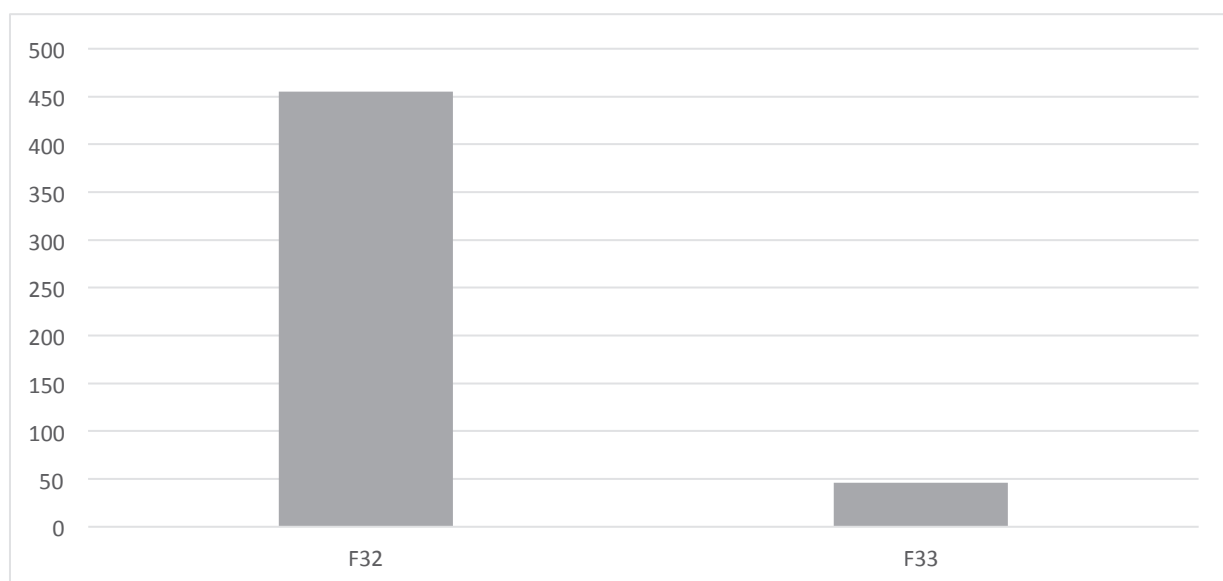
La durée moyenne des séjours dans le service d'accueil était de 25,03 jours \pm 46,67 avec une médiane de 13 jours et des valeurs extrêmes s'étendant de 0 à 680 jours.

Les patients recevaient en moyenne 2,32 \pm 1,75 diagnostics différents, avec une médiane à 2 et des valeurs extrêmes variant de 1 à 12 diagnostics.

Les patients étaient hospitalisés en moyenne 1,60 \pm 1,14 fois pour dépression au cours de l'année 2012 avec une médiane à 1 et des valeurs extrêmes s'étendant de 1 à 9.

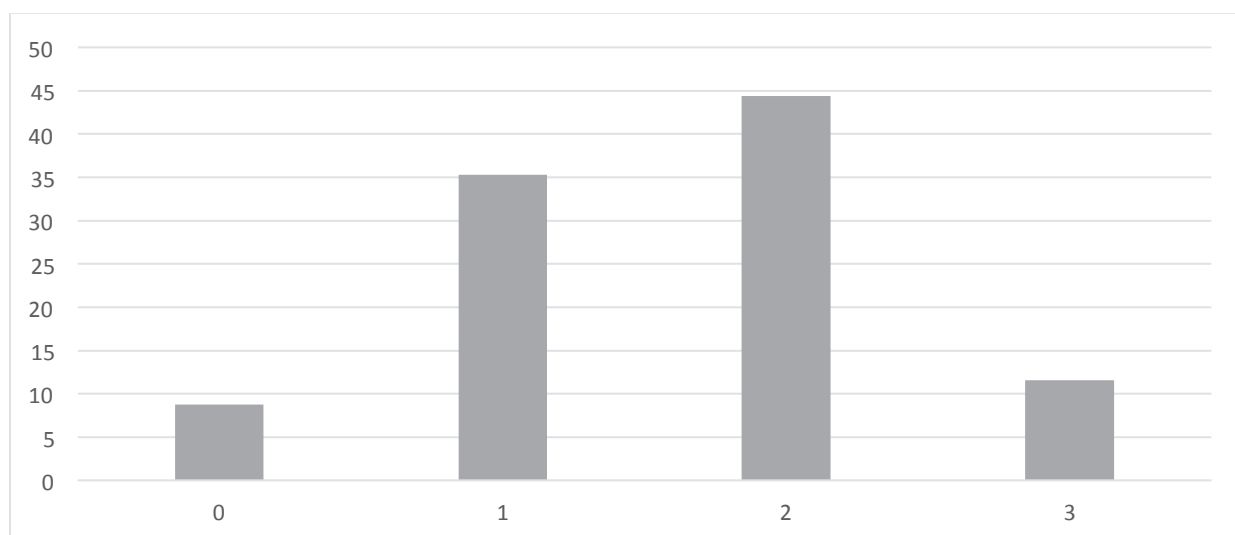
Nous constatons que 91% des diagnostics de dépression sont des épisodes uniques. Ceci pourrait résulter d'un excès de cotation de l'épisode index au détriment de la cotation du trouble sur la vie entière. Notre objectif étant de décrire les stratégies thérapeutiques utilisées lors d'un épisode, la dichotomie entre épisode unique ou récurrent n'est pas indispensable eu égard à notre objectif. Ainsi, nous avons décidé dans la suite des analyses de traiter indifféremment les patients souffrant d'un épisode unique ou d'une dépression récurrente.

Graphique 4 : Répartition des diagnostics entre épisode unique ou récurrent



Quatre niveaux de sévérité sont cotés de 0 à 3 dans la CIM10. Pour 75% des patients un diagnostic de sévérité était disponible (graphique 5). Une majorité de patients (56%) ont reçu un diagnostic de sévérité importante, remplissant les critères de l'épisode dépressif sévère avec ou sans symptômes psychotiques.

Graphique 5 : Répartition des niveaux de sévérité en pourcentage



0 : épisode léger ; 1 : épisode modéré ; 2 : épisode sévère sans symptômes psychotiques ; 3 : épisode sévère avec symptômes psychotiques.

Un autre diagnostic psychiatrique était associé chez 199 (47%) patients (tableau 2). Les pathologies liées à l'usage de substances psychoactives représentaient 54% des comorbidités, les troubles anxieux 25% et les troubles de la personnalité 21%.

Le nombre de diagnostics psychiatriques associés étaient en moyenne de $0,75 \pm 1,04$, allant d'aucun autre diagnostic à plus de 11 troubles comorbides.

Tableau 2 : Troubles psychiatriques associés à l'épisode dépressif.

Nombre de comorbidités	0	1	2	3	4	5 et plus	Total
Nombre de patients	225	127	43	16	7	6	424
Pourcentage de patients (%)	53,06	29,95	10,14	3,77	1,65	1,41	100

Les lésions auto infligées et intoxications volontaires étaient présentes chez 90 (21%) patients. Les patients pour lesquels ce type de comportement avait été coté présentaient significativement plus de comorbidités ($\chi^2=24.71$, $p<0.01$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Troubles psychiatriques associés et lésions auto infligées ou intoxications volontaires.

Groupes	Avec automutilation	Sans automutilation	Total
Sans comorbidités	26 (28%)	195 (58%)	221
Avec comorbidités	64 (72%)	139 (42%)	203
Total	90	334	

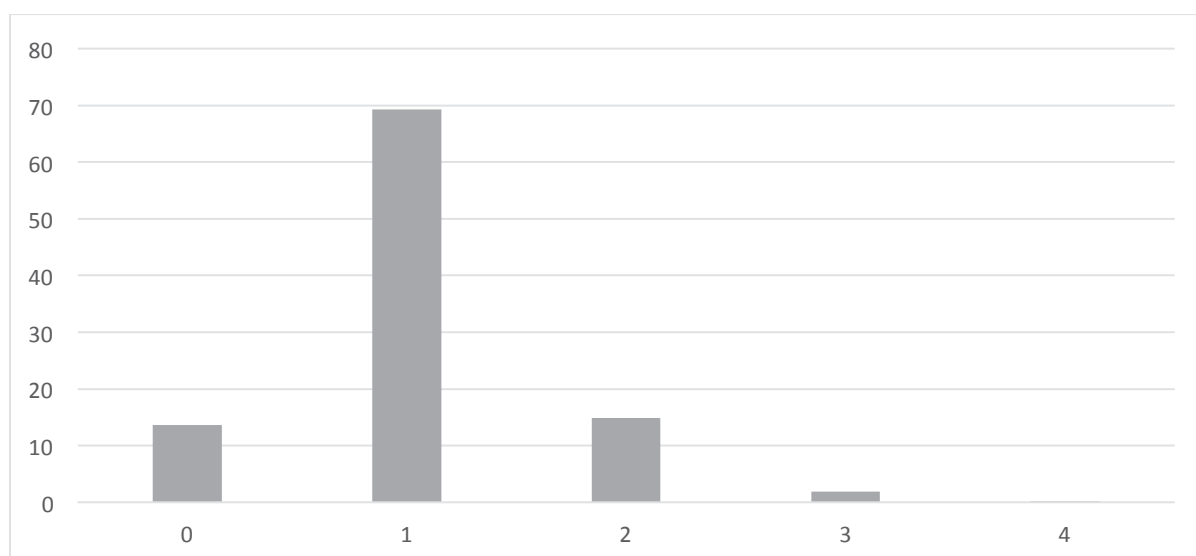
3.2 LES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES

L'analyse des prescriptions médicamenteuses s'est faite par patient sur les traitements encore présents à la sortie d'hospitalisation.

3.2.1. PRESCRIPTIONS D'ANTIDEPRESSEURS :

La majorité des patients (N=366, 86.3%) recevait un traitement antidépresseur et un peu moins d'un cinquième d'entre eux en recevaient plus d'un (N=72, 17%). Le nombre moyen de prescriptions d'antidépresseurs par patient était de $1,05 \pm 0,61$ avec une médiane à 1 et des valeurs extrêmes allant de 0 à 4. (Graphique 6)

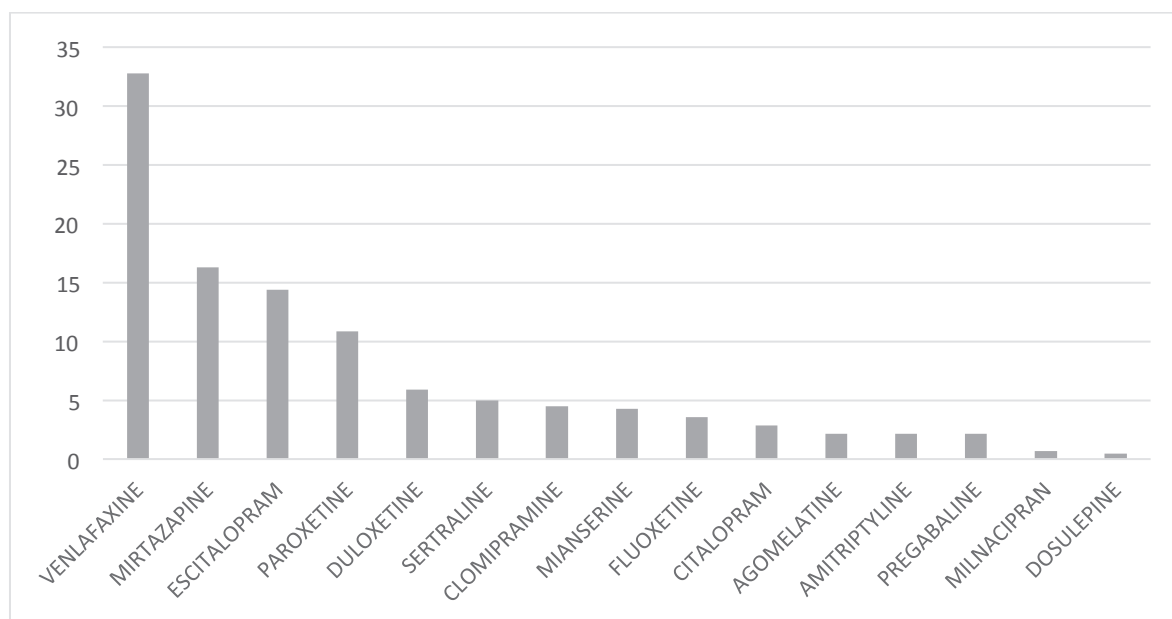
Graphique 6 : Nombre d'antidépresseurs prescrits aux patients



La VENLAFAXINE était l'antidépresseur le plus utilisé devant la MIRTAZAPINE, l'ESCITALOPRAM et la PAROXETINE. Ces molécules représentaient 68,9% des antidépresseurs prescrits (Graphique 7).

L'association de plusieurs antidépresseurs était présente chez 28 patients unihospitalisés (10,15%). La plus fréquente était l'association VENLAFAXINE avec MIRTAZAPINE présente chez 14 (50 %) patients. Quarante deux pourcent (N= 23) des associations d'antidépresseurs étaient celles d'un IRS, ou IRSNA ou Tricyclique avec de la MIRTAZAPINE, de la MIANSERINE ou de la BUSPIRONE. Les associations de deux molécules ayant un mécanisme d'action pharmacodynamique semblable (deux IRS, deux IRSNA, un IRSNA avec un IRS, un IRS ou un IRSNA avec un ATD, deux ATCs) représentaient 18% (N= 5) des associations. Dans 60% des cas (N=3), une des molécules était l'AMITRIPTYLINE ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'indication de douleurs neuropathiques périphériques, le reste des associations était PAROXETINE plus VENLAFAXINE (N=1, 20%) ou PAROXETINE plus SERTRALINE (N=1, 20%).

Graphique 7 : Répartition de l'usage des différents antidépresseurs en pourcentage de patients concernés.



Six molécules (VENLAFAXINE, SERTRALINE, ESCITALOPRAM, MIRTAZAPINE, MILNACIPRAN, DULOXETINE) étaient évaluées dans les recommandations canadiennes comme ayant prouvé avoir une efficacité supérieure aux autres antidépresseurs avec un niveau de preuve bon à intermédiaire. Notre échantillon étant des patients hospitalisés majoritairement pour des épisodes dépressifs sévères, nous avons voulu tester si ces molécules étaient plus fréquemment prescrites. Au moins une de ces molécules était prescrite en traitement de sortie chez 271 (63.91%) patients.

Jusqu'à 2006, certains antidépresseurs avaient dans leurs mentions légales d'autorisation de mise sur le marché l'indication « dépressions sévères et hospitalisées ». Il s'agit de la VENLAFAXINE, de l'IMIPRAMINE, de la MAPROTILINE, de l'AMITRIPTYLINE, de la CLOMIPRAMINE et du MOCLOBEMIDE. Au moins une de ces molécules était présente chez 156 (36.79%) patients.

3.2.2. PRESCRIPTION D'ANTIPSYCHOTIQUE

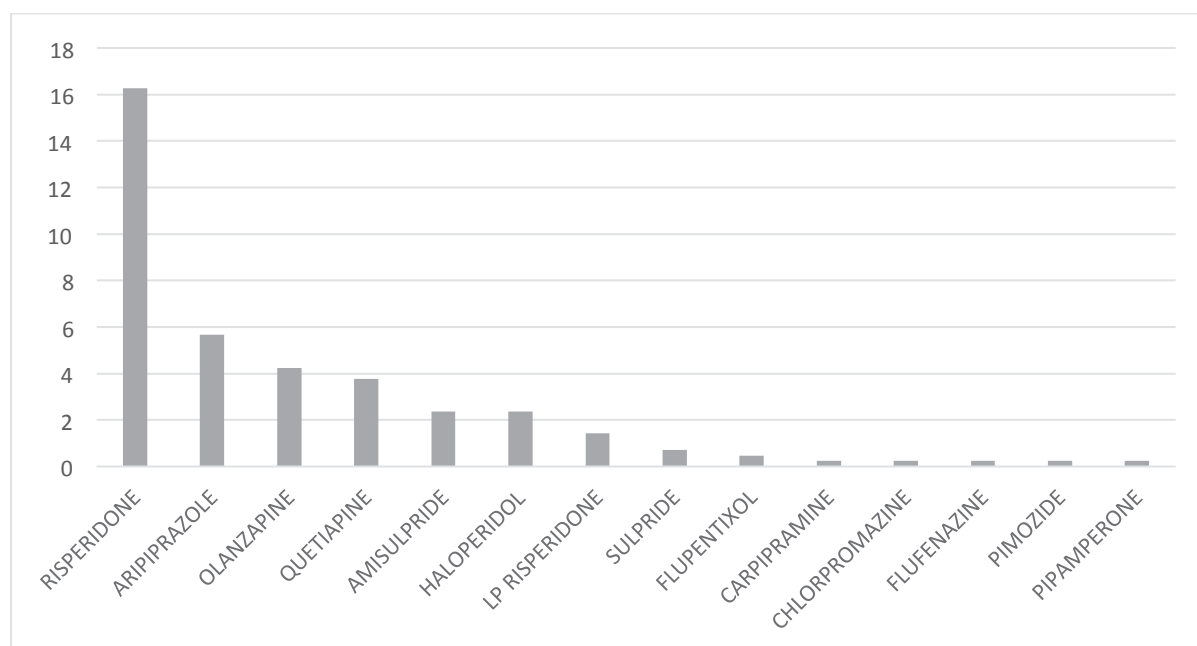
Depuis 2005, un nombre croissant d'études s'intéresse aux traitements antipsychotiques comme potentialisation des antidépresseurs. Ces stratégies de potentialisation ont été intégrées aux recommandations les plus récentes. La recommandation canadienne considère que 4 molécules (ARIPRAZOLE, OLANZAPINE, RISPERIDONE, QUETIAPINE) ont un niveau de preuve bon à intermédiaire dans le traitement d'augmentation de la dépression. Nous avons ajouté l'AMISULPRIDE dans notre analyse, molécule ayant moins fait l'objet d'évaluations mais dont certaines études (cf. introduction) suggéraient une efficacité dans cette indication.

Ces traitements antipsychotiques étaient présent chez 130 (30,66%) patients dont 7 (1,6%) en recevaient plus d'un. En moyenne, $0,32 \pm 0,50$ antipsychotique étaient prescrits par patient avec une médiane à 0 et des valeurs extrêmes s'étendant de 0 à 2.

La RISPERIDONE était la molécule la plus utilisée devant l'ARIPRAZOLE, l'OLANZAPINE, la QUETIAPINE et l'AMISULPRIDE qui représentaient à eux cinq 84,04% des prescriptions d'antipsychotique à la sortie d'hospitalisation. (Graphique 8)

Les antipsychotiques n'étant recommandés qu'en association avec un traitement antidépresseur, nous avons cherché à savoir combien de patients étaient concernés par une telle association. Nous l'avons retrouvé chez 115 patients sur les 130 ayant une prescription d'antipsychotique.

Graphique 8 : Répartition des différents antipsychotiques en pourcentage de patients concernés



3.2.3. PRESCRIPTION DES SELS DE LITHIUM

Le traitement par sel de lithium fait l'objet d'un bon niveau de preuve dans le traitement d'augmentation de la dépression. Il était présent sur l'ordonnance de sortie de 31 (7,3%) patients (Graphique 9). Le lithium était associé à un antidépresseur chez 24 patients (moyenne $0,056 \pm 0,23$).

3.2.4. PRESCRIPTION DES POTENTIALISATIONS DE TROISIEME LIGNE

La L-THYROXINE, le PRAMIPEXOL et la BUSPIRONE peuvent être utilisés en troisième ligne de potentialisation des antidépresseurs. Quatre patients ont bénéficié de ces traitements, deux par L-THYROXINE, un par PRAMIPEXOL et un par BUSPIRONE. Sur ces quatre patients, 3 étaient des multi-hospitalisés. Un patient était atteint d'une dépression sévère, un d'une dépression modérée et les deux autres de dépressions non cotées pour la sévérité.

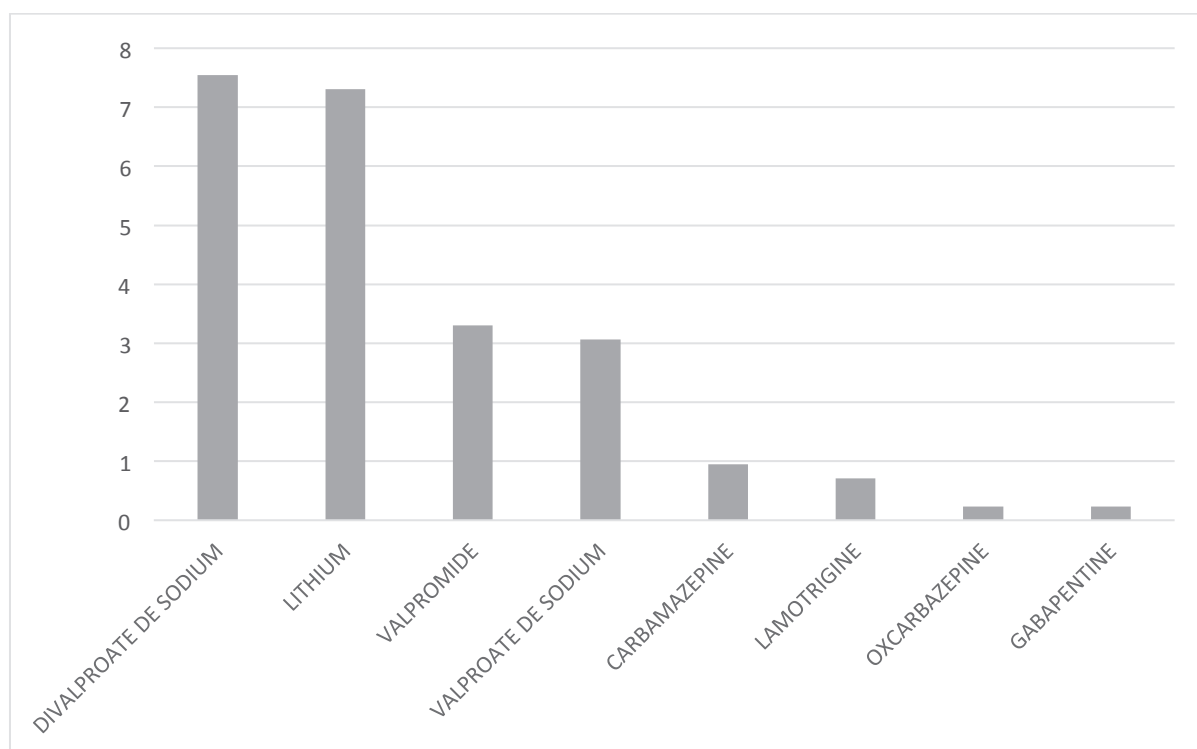
Aucune potentialisation par MODAFINIL n'a été réalisée dans notre échantillon.

3.2.5. PRESCRIPTION D'ANTICONVULSIVANTS

Certains anticonvulsivants ont une indication dans le traitement du trouble bipolaire mais pas dans le traitement de la dépression unipolaire (le DIVALPROATE, le VALPROMIDE, la LAMOTRIGINE et la CARBAMAZEPINE). Ces molécules étaient prescrites à 53 (12,5%) patients (Graphique 9). Chez 40 (75%) patients, elles étaient associées à un traitement par antidépresseur.

D'autres traitements anticonvulsivants étaient également prescrit mais n'ont pas fait l'objet d'une analyse car pouvant être prescrits dans leur indication première, le traitement de l'épilepsie.

Graphique 9 : Répartition des traitements par lithium et anticonvulsivants par pourcentage de patients concernés



3.2.6. PRESCRIPTION D'ANXIOLYTIQUE ANTIPSYCHOTIQUE

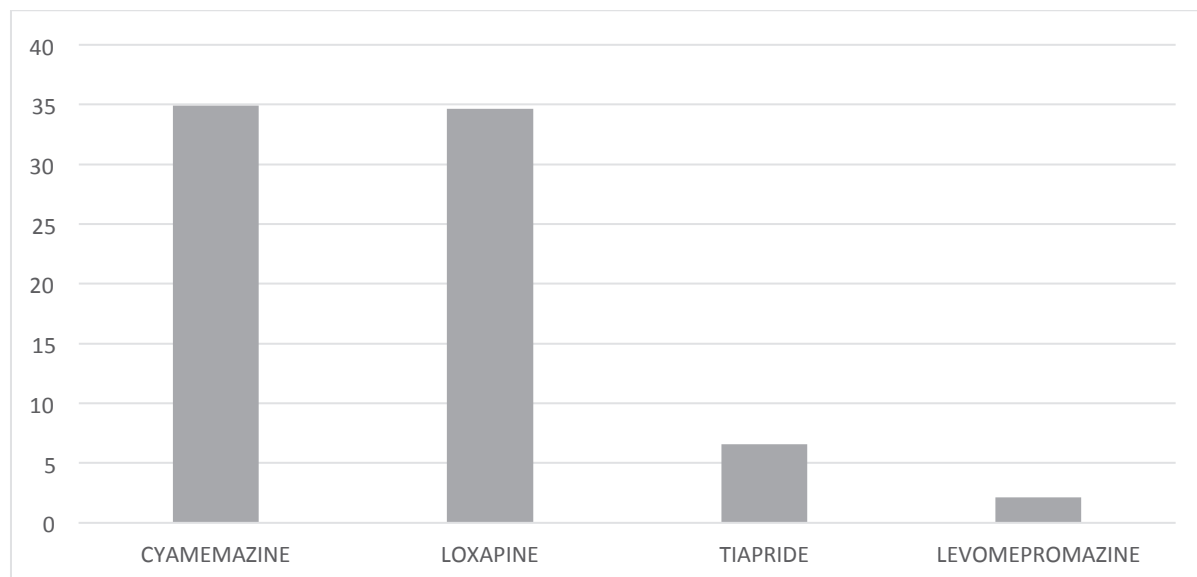
Certains traitements anxiolytiques et sédatifs ont une indication dans la dépression (CYAMEMAZINE, LEVOMEPRMAZINE) : « en association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur ». La

CYAMEMAZINE représentait l'essentiel de cette indication (94%). Elle était prescrite chez 35% des patients (Graphique 10).

Les antipsychotiques sédatifs étaient prescrits chez 285 (67%) patients et dans 85% des cas en association avec un traitement antidépresseur.

Les patients sous CYAMEMAZINE souffraient plus souvent de trouble anxieux (23,25% versus 14,98%, $\chi^2=4,39$, $P=0,036$) et ont plus souvent eu des gestes d'automutilation (29,92% versus 19,69%, $\chi^2=5,02$, $P=0,025$) que les patients n'en ayant pas eu.

Graphique 10 : Répartition des traitements antipsychotiques sédatif en pourcentage de patients concernés.

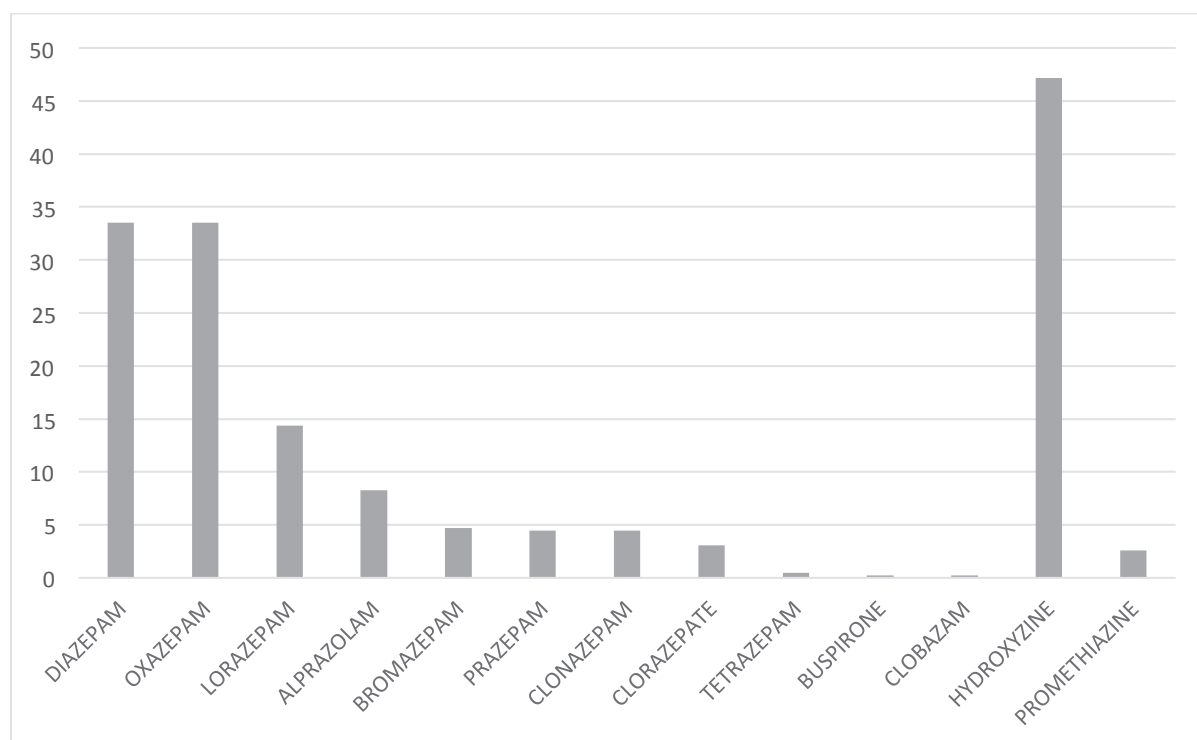


3.2.7. LES PRESCRIPTIONS D'ANXIOLYTIQUE BENZODIAZEPINIQUE ET ANTIHISTAMINIQUE

Les antihistaminiques étaient prescrits chez 204 patients (moyenne $0,48 \pm 0,50$), dans 95% des cas il s'agissait d'HYDROXYZINE.

Les benzodiazépines anxiolytiques étaient prescrites chez 375 patients ($0,88 \pm 0,32$) (Graphique 11). Parmi ceux-ci 15% en recevaient plus d'une et 2.35% en recevaient 3.

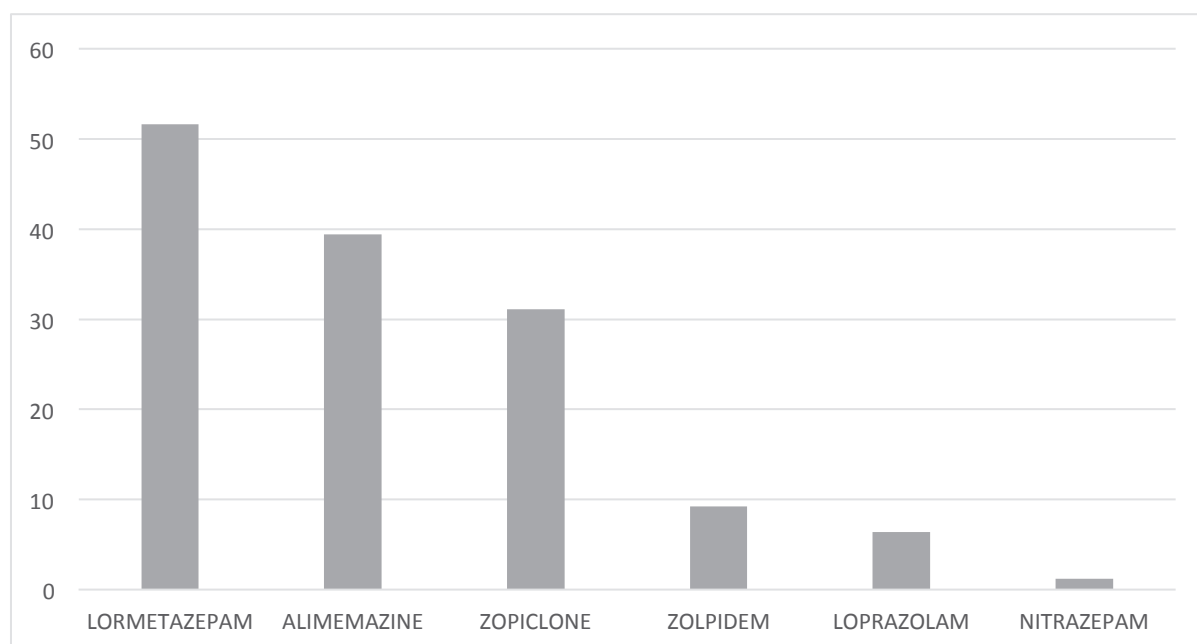
Graphique 11 : Répartition des traitements par benzodiazépine et antihistaminique en pourcentage de patients concernés.



3.2.8. PRESCRIPTION D'HYPNOTIQUE :

Les hypnotiques étaient prescrits chez 387 (91,2%) patients. Le LORMATAZEPAM était prescrit chez plus de la moitié des patients (51,6%). (Graphique 12). En moyenne, chaque patient recevait $1,38 \pm 0,73$ traitements hypnotiques avec une médiane à 1 et des valeurs extrêmes allant de 0 à 4.

Graphique 12 : Répartition des traitements hypnotiques en pourcentage de patients concernés.



3.3. ANALYSE EN SOUS-GROUPES DE PATIENTS

3.3.1. ANALYSE EN FONCTION DU NOMBRE D'HOSPITALISATIONS

Nous avons comparé les patients hospitalisés une seule fois (276, 65,1%) et ceux hospitalisé au moins deux fois (148, 34,9%).

Les patients hospitalisés au moins deux fois bénéficiaient de plus de potentialisations par association d'antidépresseurs (57% versus 11%, $\text{Khi}^2=18,50$, $P<0,0001$) et plus de prescriptions de CYAMEMAZINE (52% versus 25%, $\text{Khi}^2=31,69$, $P<0,0001$) que les patients hospitalisés une seule fois. Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre ces deux groupes pour les autres traitements.

3.3.2. ANALYSE EN FONCTION DE LA SEVERITE DE L'EPISODE

Une autre analyse a été réalisée pour comparer les traitements des patients n'ayant reçu que des diagnostics de sévérité de l'épisode léger à modéré ($N=120$, 28,3%) et ceux n'ayant reçu que des diagnostics de l'épisode de sévérité sévère avec ou sans symptômes psychotiques ($N=167$, 39,3%).

Les patients sévères bénéficiaient de plus de potentialisations (51,5% versus 28,3%, $\text{Khi}^2=15,39$, $P<0,0001$) et notamment plus d'associations d'antidépresseurs avec un

traitement antipsychotique (35,23% versus 16,6%, $\text{Khi}^2=12,19$, $P<0,0001$) et avec un traitement par sel de lithium (11,97% versus 1,66%, $\text{khi}^2=10,48$, $P<0,01$). Ils bénéficiaient également plus fréquemment de l'association VENLAFAXINE et MIRTAZAPINE (10,17% versus 3,33%, $\text{khi}^2=4,82$, $P=0,028$), des antidépresseurs ayant eu l'autorisation de mise sur le marché pour dépression sévère et hospitalisée (45,5% versus 31,6%, $\text{khi}^2=5,58$, $P=0,018$).

3.3.3. ANALYSE DES PATIENTS N'AYANT PAS RECU D'ANTIDEPRESSEURS

Dans la mesure où 13,7% des patients ne recevaient pas de traitements antidépresseurs, nous avons cherché à savoir quels autres traitements psychotropes ces patients recevaient. Quarante-vingt-douze pourcent de ces patients recevaient au moins une molécule ayant l'indication dans le trouble bipolaire (anticonvulsivants, lithium, antipsychotiques de seconde génération). Ces patients recevaient significativement plus de traitements anticonvulsivants (le DIVALPROATE de SODIUM, le VALPROMIDE, la CARBAMAZEPINE et la LAMOTRIGINE ; 32,5% versus 24,52%, $\text{Khi}^2=7,74$, $P<0,01$).

Sur les 33 (8%) patients n'ayant aucun de ces traitements utilisés dans les troubles de l'humeur, 27 (82%) d'entre eux avaient soit un diagnostic de dépression légère à modérée soit un diagnostic sans précision ou d'autre trouble dépressif ce qui est significativement plus que les 249 (63,7%) autres patients ($\text{Khi}^2=4,4$, $P=0,035$). Sur les 6 patients restants, trois patients avec des diagnostics de dépression sévère étaient restés 5 jours pour l'un et 3 jours pour les deux autres ; un avait été hospitalisé 3 fois avec un temps de séjour moyen de 10 jours et n'a reçu que des traitements de sevrage ; un avait été hospitalisé une fois et avait un diagnostic de dépression récurrente avec dépendance à l'alcool et n'avait bénéficié que de traitements de sevrage ; le dernier avait été hospitalisé une fois, avait un diagnostic de trouble de la personnalité et ne recevait que des traitements symptomatiques et de sevrage à l'alcool.

3.4. POSOLOGIES

3.4.1. POSOLOGIE DES ANTIDEPRESSEURS

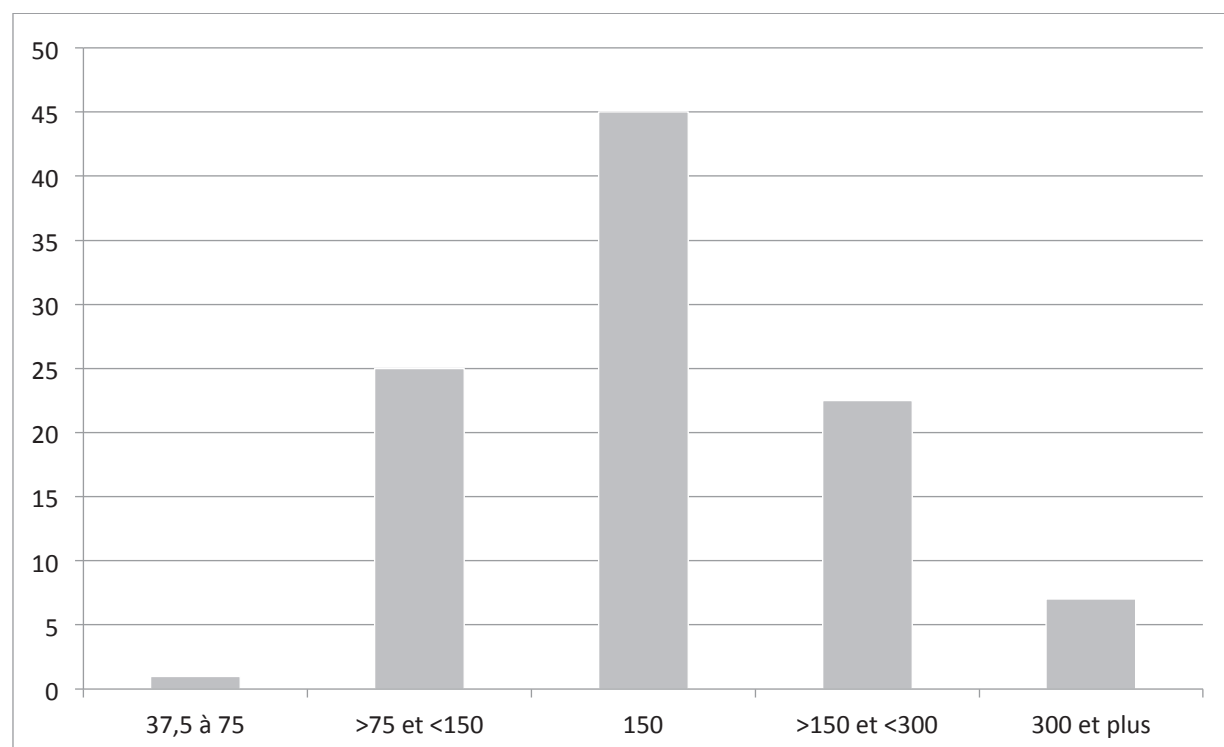
Les posologies d'antidépresseur sont présentées dans le tableau 4. Ces quatre traitements représentaient 69% des prescriptions de cette famille dans notre échantillon.

Tableau 4 : Posologies des antidépresseurs les plus utilisés.

Antidépresseur	Moyenne (mg)	Ecart type	Minimum (mg)	Maximum (mg)	Médiane (mg)
VENLAFAXINE	157,8	64,3	37,5	300	150
MIRTAZAPINE	30,3	13,9	15	75	30
ESCITALOPRAM	15,6	6,5	5	40	15
PAROXETINE	27,5	12,6	10	60	20

La répartition des dosages de VENLAFAXINE en pourcentage de patient concerné est présentée dans le graphique 13.

Graphique 13 : Répartition des dosages de VENLAFAXINE en mg en pourcentage de patient concerné.



3.4.2. POSOLOGIE DES ANTIPSYCHOTIQUE

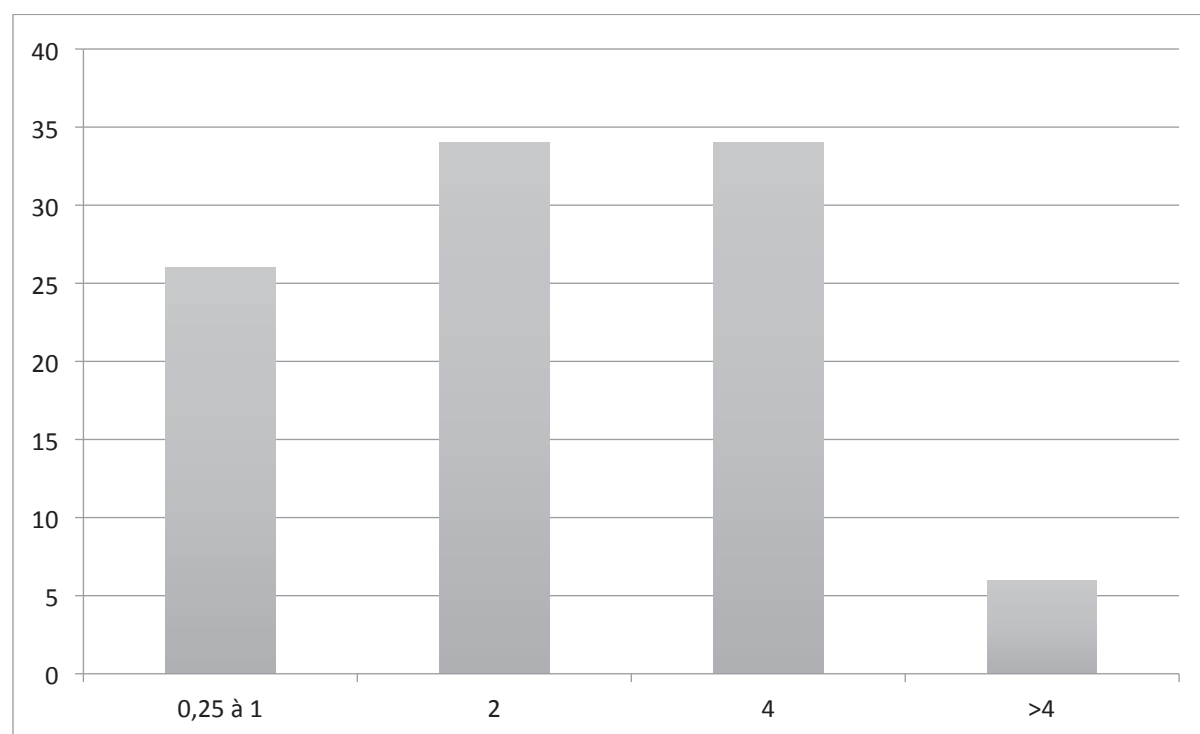
Les posologies des antipsychotiques de seconde génération sont présentées dans le tableau 5. Ces cinq traitements représentaient 84% des prescriptions de cette famille dans notre échantillon.

Tableau 5 : Posologies des antipsychotiques de secondes générations les plus utilisées.

Antidépresseur	Moyenne (mg)	Ecart type (mg)	Minimum (mg)	Maximum (mg)	Médiane (mg)
RISPERIDONE	2,6	1,6	0,25	7	2
ARIPIPRAZOLE	13,2	8,5	5	30	10
OLANZAPINE	16,2	6,2	5	30	15
XEROQUEL	279,2	176,4	50	600	300
AMISULPRIDE	242,9	204,9	50	600	200

La répartition des dosages de RISPERIDONE en pourcentage de patient concerné est présentée dans le graphique 13.

Graphique 13 : Répartition des dosages de RISPERIDONE en mg en pourcentage de patient concerné.



3.4.3. COMPARAISON EN SOUS GROUPE DES POSOLOGIES

On retrouvait une différence significative de posologie de prescription de la VENLAFAXINE, antidépresseur le plus utilisé dans notre échantillon, entre les patients souffrant d'une dépression légère ou modéré et ceux souffrant d'une dépression sévère avec ou sans symptômes psychotique ($P=0,045$).

Tableau 6 : Posologies de la VENLAFAXINE par sous-groupes.

Groupes	Moyenne (mg)	Ecart type (mg)	Minimum (mg)	Maximum (mg)	Médiane (mg)
Léger ou modéré	147,1	54	37,5	262,5	150
Sévère sans symptômes psychotiques	173,6	70,6	75	300	150

La RISPERIDONE, antipsychotique de seconde génération le plus utilisé dans notre échantillon ne présentait pas de différences significatives de dosage entre les patients souffrant d'une dépression sévère sans symptômes psychotique et les patients souffrant d'une dépression légère ou modéré ($P=0,38$).

Tableau 7 : posologies de la RISPERIDONE par sous-groupes

Groupes	Moyenne (mg)	Ecart type (mg)	Minimum (mg)	Maximum (mg)	Médiane (mg)
Léger ou modéré	2,3	1,3	1	4	2
Sévère sans symptômes psychotiques	172,1	1,5	0,25	4	2

4. DISCUSSION

Notre étude a permis de décrire les prescriptions médicamenteuses des patients hospitalisés en 2012 pour épisode dépressif non bipolaire au Centre Hospitalier du Rouvray. Ceci a été rendu possible par l'informatisation des prescriptions qui permet aujourd'hui de pouvoir extraire l'ensemble des prescriptions médicamenteuses d'un patient ou d'un séjour de patient. Cette extraction de données est simple dans le sens où elle nécessite des outils informatiques d'utilisation courante et des logiciels développés pour le grand public (Excel, Access). Ceci nous indique qu'il est possible grâce à l'informatisation des prescriptions d'améliorer la connaissance de nos pratiques. Ainsi, il apparaît que ce type d'analyse pourra nous permettre de connaître rapidement et de façon exhaustive l'utilisation d'une stratégie médicamenteuse nouvellement introduite dans l'arsenal thérapeutique. Une autre utilisation pourra être de mieux connaître pour un prescripteur ou un groupe de prescripteurs les stratégies qu'il(s) utilise(nt) effectivement. Ce type d'analyse permet également de tracer des stratégies non conformes aux recommandations et ainsi de pouvoir mener des actions correctives.

Notre analyse a porté sur les prescriptions correspondant à des patients dont le diagnostic était celui d'épisode dépressif. Pour déterminer si un patient appartenait à cette catégorie diagnostique, nous avons utilisé le codage diagnostique qu'effectue chaque praticien à la sortie du patient. Notre étude a donc été limitée par de possibles erreurs de codage. Il n'était pas possible d'évaluer le nombre de patients exclus par erreur de codage. Par ailleurs, certains patients ont pu être inclus dans notre analyse alors qu'ils ne souffraient pas d'un épisode dépressif. Une approximation de leur proportion peut être estimée par le nombre de patients ayant reçu un diagnostic de dépression sévère sans prescription de traitement antidépresseur. En effet, dans la dépression sévère, l'ensemble des recommandations stipule qu'un traitement antidépresseur doit être prescrit. Ces derniers représentaient 58 patients soit 13,67% de notre échantillon, laissant penser que le nombre de patients inclus par erreur était faible. Les caractéristiques démographiques de notre population étaient par ailleurs cohérentes avec ce que rapportent d'autres études sur des patients sévères. Ainsi, dans une étude s'intéressant aux caractéristiques démographique des patients inclus dans l'étude Star*D (Hollon et al. 2006) l'échantillon recruté était comparable au nôtre en terme de surreprésentation féminine, d'activité professionnelle ou de retraite majoritaire, d'âge moyen dans la quarantaine et vivant majoritairement seul. Le fait que les prescriptions médicamenteuses aient été différentes en

fonction de la sévérité de l'accès laisse supposer que le codage de la sévérité était au minimum cohérent avec le traitement prescrit. Cependant, le caractère récurrent du trouble semble ne pas avoir fait l'objet d'une telle attention. En effet, seuls 9 % des codes diagnostics de dépression de notre échantillon étaient des épisodes récurrents. Une étude prospective a pu montrer, avec un suivi de 13 ans, que 50 % des personnes ayant eu un premier épisode rechutaient dans cette période (Eaton et al. 2008). Il s'agissait d'une étude en population générale, sans critères explicites de gravité. Il apparaît donc que dans une population de patients hospitalisés majoritairement sévères nous aurions dû avoir au moins 50 % de patients classés parmi les catégories diagnostiques de dépression récurrente. Ainsi, si nous souhaitons bénéficier au mieux des enseignements que nous apportent ces outils, la précision du codage représente un enjeu fondamental dont chaque praticien devrait avoir conscience.

Les traitements antidépresseurs font partie de toutes les stratégies thérapeutiques de la dépression sévère en dehors de celle de 4ème niveau utilisant les agonistes dopaminergique. Quatre-vingt-dix pourcent des patients recevaient un antidépresseur et pour ceux qui ne recevaient aucun psychotrope indiqué dans les troubles de l'humeur, l'explication semblait être plutôt des sorties prématurées ou une dépendance aux substances comme diagnostic principal. Il apparaît donc que l'immense majorité des patients recevaient un traitement par antidépresseur en accord avec le diagnostic qu'ils avaient reçu.

La majorité des patients recevaient au moins un antidépresseur ayant montré sa supériorité sur d'autres molécules de cette famille ou ayant eu l'autorisation de mise sur le marché pour les dépressions sévères hospitalisées. La VENLAFAXINE contribuait majoritairement à ces résultats.

Les patients sévères bénéficiaient plus fréquemment de ces molécules que les patients ayant une dépression d'intensité légère ou modérée ce qui suggère que l'ancien libellé d'autorisation de mise sur le marché et/ou les études scientifiques justifiant cette hiérarchie étaient connues et mises en pratique par les praticiens.

L'association de la VENLAFAXINE et de la MIRTAZAPINE représentait la majorité des associations d'antidépresseurs et les associations d'un IRSNA ou d'un IRSS avec de la MIRTAZAPINE, de la MIANSERINE ou du BUPROPION représentaient la quasi-totalité des associations d'antidépresseurs. Ceci indique un fort niveau de cohérence des prescriptions. En effet, certaines associations ont fait l'objet d'évaluations publiées et pour d'autres, elles résultent de choix reposant sur des propriétés pharmacodynamiques similaires avec les molécules ayant l'objet de ces évaluations. Cette stratégie est recommandée en première

comme en seconde intention chez les patients dépressifs non répondeurs ou avec une réponse incomplète au traitement initial. Les patients les plus sévères recevaient plus fréquemment ces associations, ce qui peut laisser penser que les praticiens ont, soit considéré qu'ils n'avaient pas répondu complètement au traitement de première intention, soit que la sévérité du premier accès justifiait en première intention une association d'antidépresseurs comme certaines études récentes tentent de le montrer (Rush, Trivedi, Stewart, Nierenberg, Fava, Kurian, et al. 2011b; Cusin et al. 2013).

S'agissant des posologies moyennes des antidépresseurs, ces dernières étaient pour tous les traitements dans la fourchette recommandés des autorisations de mises sur le marché et des recommandations internationales (APA, 2010 ; Lam et al. 2009). En outre, on notait une augmentation significative des dosages de la VENLAFAXINE entre le groupe des patients atteints d'une dépression sévère et celui des patients atteints d'une dépression légère ou modérée montrant que cette molécule faisait l'objet d'une attention particulière de la part des prescripteurs quant à sa posologie.

Ainsi, de manière générale, la prescription d'antidépresseur dans notre échantillon nous a semblé adapté à la fois dans la proportion de patients concernés par ces molécules, dans le nombre de patients concerné en fonction de la sévérité de leur épisode, dans le type de molécule et dans les doses choisies.

Les traitements antipsychotiques ayant fait l'objet d'une évaluation dans le traitement d'augmentation de la dépression représentaient près de 78% des prescriptions de cette famille sans y inclure l'AMISULPRIDE. Cependant, ces traitements ne font pas tous l'objet du même niveau de preuve. La RISPERIDONE, antipsychotique le plus employé en potentialisation d'un traitement antidépresseur dans notre étude ne bénéficiait que d'un niveau de preuve intermédiaire alors que l'ARIPRAZOLE et l'OLANZAPINE bénéficiaient d'un bon niveau de preuve. Si l'on regroupe les traitements antipsychotiques par niveaux de preuve, on constate que la RISPERIDONE et la QUETIAPINE représentaient 52% des prescriptions alors que l'OLANZAPINE et l'ARIPRAZOLE en représentaient 25,7%. Ce choix des prescripteurs peut s'expliquer par l'utilisation qu'ils font de ces molécules dans le trouble bipolaire et la schizophrénie. Dans ces indications, la RISPERIDONE a montré un rapport bénéfice-risque favorable par rapport à d'autres molécules (Leucht et al. 2013).

La potentialisation d'un traitement antidépresseur par un traitement antipsychotique était significativement plus fréquente chez les patients souffrant de dépression sévère, ce qui laisse penser que les praticiens les utilisaient de manière ciblée.

La présence de traitement antipsychotique typique ou injectable représentait 15% des prescriptions de cette classe et 6% des patients. Cependant, l'HALOPERIDOL qui représentait la majorité des traitements antipsychotiques typiques prescrits concernait 10 patients dont 7 (70%) avaient une dépression avec éléments psychotiques qui pouvaient justifier cette prescription (Künzel et al. 2009). En outre, deux des trois patients restant souffraient de dépressions sans précision ; l'un avait une comorbidité de trouble de la personnalité et l'autre de consommation de substance psychoactive. Le dernier patient avait un code de dépression sévère et une comorbidité anxieuse.

S'agissant des posologies moyennes des antipsychotiques de seconde génération recommandées dans le traitement d'augmentation des dépressions, ces dernières étaient pour tous les traitements dans la fourchette prescrites par les recommandations internationale (APA, 2010 ; Lam et al. 2009). La RISPERIDONE, antipsychotique de seconde génération le plus prescrit dans notre échantillon ne voyait pas sa posologie augmentée entre les patients sévère sans symptômes psychotique et les patients atteints d'une dépression légère ou modérée montrant que les prescripteurs respectaient la pharmacodynamique particulière dans cette indication.

La prescription d'antipsychotique dans notre échantillon nous a semblé adaptée à la fois dans la proportion de patients concernés par ces molécules, dans le nombre de patients concernés en fonction de la sévérité de leur épisode et dans le type de molécule choisie.

Le traitement par sels de lithium bénéficie d'un bon niveau de preuve dans l'augmentation des traitements antidépresseurs chez les patients souffrant de dépression n'ayant que partiellement ou pas répondu à un traitement de première intention. Sa prescription était peu fréquente par rapport à des antipsychotiques ne bénéficiant pas du même niveau de preuve (RISPERIDONE, XEROQUEL) dans cette indication. Cependant, le LITHIUM était plus souvent prescrit chez les patients sévères et était la molécule qui préjugeait le mieux de la sévérité des patients. Le LITHIUM était plus de 7 fois plus prescrit chez les patients sévères que chez les patients souffrant de dépression légère ou modérée. La catégorie de traitement la plus discriminante entre ces deux groupes après le LITHIUM était l'association VENLAFAXINE et MIRTAZAPINE qui était 3 fois plus prescrite aux patients sévères.

Le faible pourcentage de patients bénéficiant d'une potentialisation par LITHIUM pourrait s'expliquer par ses effets secondaires et ses modalités de suivi qui peuvent être perçues par les praticiens comme un frein à sa prescription (Blanco et al. 2002).

Les traitements de troisième ligne de potentialisation sont très peu prescrits, seuls 3 patients en ont bénéficiés, 2 par L-THYROXINE et 1 par PRAMIPEXOL. Si les recommandations étaient suivies, seul 0,7% des patients de notre population nécessiteraient un traitement de troisième ligne. Cela nous semble peu pour des patients hospitalisés majoritairement pour des épisodes sévères. A titre de comparaison, 10% des patients de l'étude STAR*D atteignait le 4^{ème} stade de prescription.

Les anticonvulsivants ne bénéficient pas d'un niveau de preuve suffisant pour faire l'objet de recommandations ou d'autorisations de mise sur le marché dans le traitement de la dépression. Dans notre échantillon, ils étaient cependant plus utilisés que le LITHIUM. Cette prescription peut s'expliquer par certaines études, notamment une étude rétrospective française suggérant une efficacité de ces molécules en association avec un antidépresseur (Hantouche et al. 2005) et par une autre étude suggérant une efficacité du DIVALPROATE dans le traitement de l'agitation dans le cadre d'une dépression (Debattista et al. 2005). Cependant, certains patients pourraient être considérés par les praticiens comme souffrant d'une dépression s'inscrivant dans le spectre des troubles bipolaires et ainsi justifier la prescription d'anticonvulsivant. Enfin, certains patients ayant un trouble bipolaire connu auraient pu être mal codés. En effet, sur les 13 patients ne recevant pas d'antidépresseur mais un anticonvulsivant thymorégulateur ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le trouble bipolaire, 11 (84%) avait également une prescription d'un traitement antipsychotique. Cette association évoquant plutôt le traitement du trouble bipolaire.

Les traitements antipsychotiques sédatifs et anxiolytiques ayant une autorisation de mise sur le marché « en association avec un antidépresseur - en traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur » représentaient un peu moins de la moitié des prescriptions de cette classe mais n'étaient pas significativement plus prescrits aux patients sévères qu'aux patients souffrant de dépression légère à modéré. Près des deux tiers (N=285, 67%) des patients sortaient avec une prescription d'une de ces molécules. Cette très forte proportion peut s'expliquer par l'effet anxiolytique important de ces molécules et notamment de la CYAMEMAZINE (Bourin, Dailly, and Hascöet 2004) dont on constatait qu'elles étaient plus prescrites chez les patients ayant eu un geste auto agressif et chez les patients souffrant d'une comorbidité anxieuse. Ainsi, ces molécules étaient peut-être prescrite à visée anxiolytique chez des patients dépressifs pour lesquels le traitement antidépresseur

n'avait pas encore agi au vu du temps d'hospitalisation médian d'environ 13 jours. Enfin, une partie de ces traitements auraient pu être prescrits en prise à la demande et ne pas faire l'objet d'une prise systématique. Notre étude ne permettait pas de déterminer cette conditionnalité de prescription.

L'utilisation de benzodiazépines à visée anxiolytique ou hypnotique fait l'objet d'un niveau de preuve faible et concerne pourtant la quasi-totalité des patients (N=392, 92,5%) au moment de leur sortie d'hospitalisation. Un certain nombre de prescriptions initiales pouvait se justifier par un sevrage en substance psychoactive (HAS 1999) ou à visée anxiolytique et hypnotique (Nolen et al. 1993; Benedetti et al. 2004; Asnis et al. 1999; Fava, McCall, et al. 2006). Cependant, dans toutes ces indications, le traitement aurait dû être de courte durée et n'aurait dû concerner qu'une minorité de patient. Une partie de ces traitements auraient pu être prescrite à visée anticonvulsivante chez des patients non épileptiques mais ayant un seuil épileptogène abaissé par un traitement psychotrope (antidépresseur, antipsychotique). Comme pour les antipsychotiques sédatifs, ces molécules pouvaient faire l'objet d'une prescription conditionnelle.

Notre étude a souffert de certaines limites. Il ne nous a pas été possible d'analyser les traitements des séjours d'hospitalisations plutôt que ceux des patients. Cependant, les analyses en sous-groupes ont montré qu'il existait moins de différences entre les patients uni et multi hospitalisés qu'entre les patients souffrant de dépression sévère ou légère à modérée. Les patients uni-hospitalisés représentaient plus des deux tiers de notre échantillon. Les patients multi-hospitalisés avaient 81,4% (N=212) de leurs séjours suivant moins de 6 mois après le précédent. Ainsi, une majorité des ré-hospitalisations l'étaient pour le même épisode en phase de rechute dont plus d'un tiers (N=97, 37%) avant une éventuelle rémission. Ces différents éléments limitent de manière importante l'impact de ce biais.

N'ayant pas les informations nécessaires pour évaluer le stade de potentialisation dont le patient devrait bénéficier, il ne nous a pas été possible d'évaluer la pertinence des stratégies de potentialisation pour un patient donné ou pour un stade de résistance donné. Cependant, les patients souffrant de dépression sévère et dont on peut penser qu'ils sont plus souvent résistants bénéficiaient plus souvent des différentes stratégies de potentialisation.

5. CONCLUSION

Cette étude avait pour objectif de décrire la prise en charge médicamenteuse des patients souffrant de dépression unipolaire hospitalisée en 2012 au Centre Hospitalier du Rouvray et d'évaluer leur adéquation aux recommandations. Ces données ont été extraites à l'aide du logiciel CORTEXTE permettant le codage et les prescriptions au sein de l'hôpital. Les prescriptions ont pu être décrites et analysées en général et en fonction de la sévérité de l'épisode et ont montrées leur adéquation avec les recommandations. D'autres études concernant toutes les pathologies devraient permettre d'évaluer les évolutions des prescriptions et d'améliorer les pratiques au service des patients.

6. BIBLIOGRAPHIE :

Alexopoulos, George S, Carla M Canuso, Georges M Gharabawi, Cynthia A Bossie, Andrew Greenspan, Ibrahim Turkoz, and Charles Reynolds 3rd. 2008. "Placebo-controlled Study of Relapse Prevention with Risperidone Augmentation in Older Patients with Resistant Depression." *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 16 (1) (January): 21–30. doi:10.1097/JGP.0b013e31813546f2.

Alonso, J, M C Angermeyer, S Bernert, R Bruffaerts, T S Brugha, H Bryson, G de Girolamo, et al. 2004. "Prevalence of Mental Disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project." *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (420): 21–27. doi:10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x.

Amore, M, M C Jori, and AMISERT Investigators. 2001. "Faster Response on Amisulpride 50 Mg Versus Sertraline 50-100 Mg in Patients with Dysthymia or Double Depression: a Randomized, Double-blind, Parallel Group Study." *International Clinical Psychopharmacology* 16 (6) (November): 317–324.

Andersen, Scott W, David B Clemow, and Sara A Corya. 2005a. "Long-term Weight Gain in Patients Treated with Open-label Olanzapine in Combination with Fluoxetine for Major Depressive Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 66 (11) (November): 1468–1476.
———. 2005b. "Long-term Weight Gain in Patients Treated with Open-label Olanzapine in Combination with Fluoxetine for Major Depressive Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 66 (11) (November): 1468–1476.

Anderson, I M. 2000. "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Versus Tricyclic Antidepressants: a Meta-analysis of Efficacy and Tolerability." *Journal of Affective Disorders* 58 (1) (April): 19–36.

Arroll, Bruce, C Raina Elley, Tana Fishman, Felicity A Goodyear-Smith, Tim Kenealy, Grant Blashki, Ngaire Kerse, and Stephen Macgillivray. 2009. "Antidepressants Versus Placebo for Depression in Primary Care." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (3): CD007954. doi:10.1002/14651858.CD007954.

Asnis, G M, A Chakraborty, E A DuBoff, A Krystal, P D Lundborg, R Rosenberg, B Rothschechter, M B Scharf, and J K Walsh. 1999. "Zolpidem for Persistent Insomnia in SSRI-treated Depressed Patients." *The Journal of Clinical Psychiatry* 60 (10) (October): 668–676.

Barbosa, Laura, Michael Berk, and Merryl Vorster. 2003. "A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Augmentation with Lamotrigine or Placebo in Patients Concomitantly Treated with Fluoxetine for Resistant Major Depressive Episodes." *The Journal of Clinical Psychiatry* 64 (4) (April): 403–407.

Bauer, M, and S Döpfner. 1999. "Lithium Augmentation in Treatment-resistant Depression: Meta-analysis of Placebo-controlled Studies." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19 (5) (October): 427–434.

Bauer, M, and S Döpfner. 2000. "Lithium Augmentation in Treatment-resistant Depression: Meta-analysis of Placebo-controlled Studies." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20 (2) (April): 287.

Bauer, Michael, Liliana Dell'osso, Siegfried Kasper, William Pitchot, Eva Dencker Vansvik, Jürgen Köhler, Leif Jørgensen, and Stuart A Montgomery. 2013. "Extended-release Quetiapine Fumarate (quetiapine XR) Monotherapy and Quetiapine XR or Lithium as Add-on to Antidepressants in Patients with Treatment-resistant Major Depressive Disorder." *Journal of Affective Disorders* (June 26). doi:10.1016/j.jad.2013.05.079.

Benedetti, Francesco, Adriana Pontiggia, Alessandro Bernasconi, Cristina Colombo, Marcello Florita, and Enrico Smeraldi. 2004. "Lormetazepam in Depressive Insomnia: New Evidence of Phase-response Effects of Benzodiazepines." *International Clinical Psychopharmacology* 19 (5) (September): 311–317.

Benyamina, Amine, Mickaël Naassila, and Michel Bourin. 2012. "Potential Role of Cortical 5-HT(2A) Receptors in the Anxiolytic Action of Cyamemazine in Benzodiazepine Withdrawal." *Psychiatry Research* 198 (2) (July 30): 307–312. doi:10.1016/j.psychres.2012.01.009.

Berman, Robert M, Maurizio Fava, Michael E Thase, Madhukar H Trivedi, René Swanink, Robert D McQuade, William H Carson, et al. 2009. “Aripiprazole Augmentation in Major Depressive Disorder: a Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Inadequate Response to Antidepressants.” *CNS Spectrums* 14 (4) (April): 197–206.

Berman, Robert M, Ronald N Marcus, René Swanink, Robert D McQuade, William H Carson, Patricia K Corey-Lisle, and Arif Khan. 2007. “The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 68 (6) (June): 843–853.

Blanco, Carlos, Gonzalo Laje, Mark Olfson, Steven C Marcus, and Harold Alan Pincus. 2002. “Trends in the Treatment of Bipolar Disorder by Outpatient Psychiatrists.” *The American Journal of Psychiatry* 159 (6) (June): 1005–1010.

Blier, Pierre, Herbert E Ward, Philippe Tremblay, Louise Laberge, Chantal Hébert, and Richard Bergeron. 2010. “Combination of Antidepressant Medications from Treatment Initiation for Major Depressive Disorder: a Double-blind Randomized Study.” *The American Journal of Psychiatry* 167 (3) (March): 281–288. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020186.

Bourin, Michel, Eric Dailly, and Martine Hascöet. 2004. “Preclinical and Clinical Pharmacology of Cyamemazine: Anxiolytic Effects and Prevention of Alcohol and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome.” *CNS Drug Reviews* 10 (3): 219–229.

Boyer, P, Y Lecrubier, A Stalla-Bourdillon, and O Fleurot. 1999. “Amisulpride Versus Amineptine and Placebo for the Treatment of Dysthymia.” *Neuropsychobiology* 39 (1): 25–32. doi:26556.

“CapCir - CORTEXTE.” 2013. Accessed August 30. http://www.capcir.fr/index.php?option=com_content&task=view&id=27&Itemid=72.

Carpenter, Linda L, Sarah Yasmin, and Lawrence H Price. 2002. “A Double-blind, Placebo-controlled Study of Antidepressant Augmentation with Mirtazapine.” *Biological Psychiatry* 51 (2) (January 15): 183–188.

Cassano, G B, M C Jori, and AMIMAJOR Group. 2002. "Efficacy and Safety of Amisulpride 50 Mg Versus Paroxetine 20 Mg in Major Depression: a Randomized, Double-blind, Parallel Group Study." *International Clinical Psychopharmacology* 17 (1) (January): 27–32.

Cipriani, A, P Brambilla, T Furukawa, J Geddes, M Gregis, M Hotopf, L Malvini, and C Barbui. 2005. "Fluoxetine Versus Other Types of Pharmacotherapy for Depression." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): CD004185. doi:10.1002/14651858.CD004185.pub2.

Cipriani, A, K Smith, S Burgess, S Carney, G Goodwin, and J Geddes. 2006. "Lithium Versus Antidepressants in the Long-term Treatment of Unipolar Affective Disorder." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (4): CD003492. doi:10.1002/14651858.CD003492.pub2.

Cipriani, Andrea, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian Pt Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, et al. 2009. "Comparative Efficacy and Acceptability of 12 New-generation Antidepressants: a Multiple-treatments Meta-analysis." *Lancet* 373 (9665) (February 28): 746–758. doi:10.1016/S0140-6736(09)60046-5.

Cipriani, Andrea, Teresa La Ferla, Toshi A Furukawa, Alessandra Signoretti, Atsuo Nakagawa, Rachel Churchill, Hugh McGuire, and Corrado Barbui. 2009. "Sertraline Versus Other Antidepressive Agents for Depression." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD006117. doi:10.1002/14651858.CD006117.pub2.

Cipriani, Andrea, Heather Pretty, Keith Hawton, and John R Geddes. 2005. "Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All-cause Mortality in Patients with Mood Disorders: a Systematic Review of Randomized Trials." *The American Journal of Psychiatry* 162 (10) (October): 1805–1819. doi:10.1176/appi.ajp.162.10.1805.

Corya, Sara A, Doug Williamson, Todd M Sanger, Susan D Briggs, Michael Case, and Gary Tollefson. 2006. "A Randomized, Double-blind Comparison of Olanzapine/fluoxetine Combination, Olanzapine, Fluoxetine, and Venlafaxine in Treatment-resistant Depression." *Depression and Anxiety* 23 (6): 364–372. doi:10.1002/da.20130.

Crossley, Nicolas Andres, and Michael Bauer. 2007. "Acceleration and Augmentation of Antidepressants with Lithium for Depressive Disorders: Two Meta-analyses of Randomized, Placebo-controlled Trials." *The Journal of Clinical Psychiatry* 68 (6) (June): 935–940.

Cullen, M, P Mitchell, H Brodaty, P Boyce, G Parker, I Hickie, and K Wilhelm. 1991. "Carbamazepine for Treatment-resistant Melancholia." *The Journal of Clinical Psychiatry* 52 (11) (November): 472–476.

Cusin, Cristina, Nadia Iovieno, Dan V Iosifescu, Andrew A Nierenberg, Maurizio Fava, A John Rush, and Roy H Perlis. 2013. "A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pramipexole Augmentation in Treatment-resistant Major Depressive Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (7) (July): e636–641. doi:10.4088/JCP.12m08093.

Cutler, Andrew J, Stuart A Montgomery, David Feifel, Arthur Lazarus, Mikael Aström, and Martin Brecher. 2009. "Extended Release Quetiapine Fumarate Monotherapy in Major Depressive Disorder: a Placebo- and Duloxetine-controlled Study." *The Journal of Clinical Psychiatry* 70 (4) (April): 526–539.

De la Gándara, J, L Agüera, J E Rojo, S Ros, and J M de Pedro. 2005. "Use of Antidepressant Combinations: Which, When and Why? Results of a Spanish Survey." *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (428): 32–36. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00678.x.

Debattista, Charles, Ari Solomon, Bruce Arnow, Ellen Kendrick, Jackie Tilston, and Alan F Schatzberg. 2005. "The Efficacy of Divalproex Sodium in the Treatment of Agitation Associated with Major Depression." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25 (5) (October): 476–479.

"Depression in Adults Introduction CG90." 2013. Accessed August 30. <http://publications.nice.org.uk/depression-in-adults-cg90>.

Dorée, Jean-Pierre, Joël Des Rosiers, Viviane Lew, Alain Gendron, Robert Elie, Emmanuel Stip, and S Valérie Tourjman. 2007. "Quetiapine Augmentation of Treatment-resistant Depression: a Comparison with Lithium." *Current Medical Research and Opinion* 23 (2) (February): 333–341. doi:10.1185/030079906X162809.

Eaton, William W, Huibo Shao, Gerald Nestadt, Hochang Benjamin Lee, Ben Hochang Lee, O Joseph Bienvenu, and Peter Zandi. 2008. "Population-based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder." *Archives of General Psychiatry* 65 (5) (May): 513–520. doi:10.1001/archpsyc.65.5.513.

Fang, Yiru, Chengmei Yuan, Yifeng Xu, Jun Chen, Zhiguo Wu, Lan Cao, Zhenghui Yi, et al. 2011. "A Pilot Study of the Efficacy and Safety of Paroxetine Augmented with Risperidone, Valproate, Buspirone, Trazodone, or Thyroid Hormone in Adult Chinese Patients with Treatment-resistant Major Depression." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31 (5) (October): 638–642. doi:10.1097/JCP.0b013e31822bb1d9.

Fava, Maurizio, W Vaughn McCall, Andrew Krystal, Thomas Wessel, Robert Rubens, Judy Caron, David Amato, and Thomas Roth. 2006. "Eszopiclone Co-administered with Fluoxetine in Patients with Insomnia Coexisting with Major Depressive Disorder." *Biological Psychiatry* 59 (11) (June 1): 1052–1060. doi:10.1016/j.biopsych.2006.01.016.

Fava, Maurizio, A John Rush, Michael E Thase, Anita Clayton, Stephen M Stahl, James F Pradko, and J Andrew Johnston. 2005. "15 Years of Clinical Experience with Bupropion HCl: From Bupropion to Bupropion SR to Bupropion XL." *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 7 (3): 106–113.

Fava, Maurizio, A John Rush, Stephen R Wisniewski, Andrew A Nierenberg, Jonathan E Alpert, Patrick J McGrath, Michael E Thase, et al. 2006. "A Comparison of Mirtazapine and Nortriptyline Following Two Consecutive Failed Medication Treatments for Depressed Outpatients: a STAR*D Report." *The American Journal of Psychiatry* 163 (7) (July): 1161–1172. doi:10.1176/appi.ajp.163.7.1161.

Fernández, A., J. M. Haro, M. Martinez-Alonso, K. Demyttenaere, T. S. Brugha, J. Autonell, G. De Girolamo, S. Bernert, J. P. Lépine, and J. Alonso. 2007. "Treatment Adequacy for Anxiety and Depressive Disorders in Six European Countries." *The British Journal of Psychiatry* 190 (2) (February 1): 172–173. doi:10.1192/bjp.bp.106.023507.

Ferreri, M, F Lavergne, I Berlin, C Payan, and A J Puech. 2001. "Benefits from Mianserin Augmentation of Fluoxetine in Patients with Major Depression Non-responders to Fluoxetine

Alone.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 103 (1) (January): 66–72.

Fleurence, Rachael, Rebecca Williamson, Yonghua Jing, Edward Kim, Quynh-Van Tran, Andrei S Pikalov, and Michael E Thase. 2009. “A Systematic Review of Augmentation Strategies for Patients with Major Depressive Disorder.” *Psychopharmacology Bulletin* 42 (3): 57–90.

Garakani, Amir, Jose M Martinez, Sue Marcus, James Weaver, Karl Rickels, Maurizio Fava, and Jack Hirschowitz. 2008. “A Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Trial of Quetiapine Augmentation of Fluoxetine in Major Depressive Disorder.” *International Clinical Psychopharmacology* 23 (5) (September): 269–275. doi:10.1097/YIC.0b013e328301a74c.

Goodwin, G M, F G Souza, and M P Austin. 1992. “Lithium Augmentation in Antidepressant-resistant Patients.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 161 (July): 128–129.

Hantouche, Elie G, H S Akiskal, S Lancrenon, and L Chatenêt-Duchêne. 2005. “Mood Stabilizer Augmentation in Apparently ‘Unipolar’ MDD: Predictors of Response in the Naturalistic French National EPIDEP Study.” *Journal of Affective Disorders* 84 (2-3) (February): 243–249. doi:10.1016/j.jad.2004.01.006.

Hardoy, Maria Carolina, and Mauro Giovanni Carta. 2010. “Strategy to Accelerate or Augment the Antidepressant Response and for An Early Onset of SSRI Activity. Adjunctive Amisulpride to Fluvoxamine in Major Depressive Disorder.” *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH* 6: 1–3. doi:10.2174/1745017901006010001.

“Haute Autorité de Santé - Indépendance de L’expertise : La Haute Autorité de Santé Tient Ses Engagements.” 2013. Accessed August 29. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1097497/fr/independance-de-lexpertise-la-haute-autorite-de-sante-tient-ses-engagements.

Hirose, Shigehiro, and Charles R Ashby Jr. 2002. "An Open Pilot Study Combining Risperidone and a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor as Initial Antidepressant Therapy." *The Journal of Clinical Psychiatry* 63 (8) (August): 733–736.

Hollon, Steven D., Richard C. Shelton, Stephen Wisniewski, Diane Warden, Melanie M. Biggs, Edward S. Friedman, Mustafa Husain, et al. 2006. "Presenting Characteristics of Depressed Outpatients as a Function of Recurrence: Preliminary Findings from the STAR*D Clinical Trial." *Journal of Psychiatric Research* 40 (1): 59–69. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.07.008.

Horgan, David P. 2007. "Beyond the Evidence: Is There a Place for Antidepressant Combinations in the Pharmacotherapy of Depression?" *The Medical Journal of Australia* 187 (3) (August 6): 198–199; author reply 199–200.

Keitner, Gabor I, Steven J Garlow, Christine E Ryan, Philip T Ninan, David A Solomon, Charles B Nemeroff, and Martin B Keller. 2009. "A Randomized, Placebo-controlled Trial of Risperidone Augmentation for Patients with Difficult-to-treat Unipolar, Non-psychotic Major Depression." *Journal of Psychiatric Research* 43 (3) (January): 205–214. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.05.003.

Kennedy, Sidney H, Henning F Andersen, and Michael E Thase. 2009. "Escitalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder: a Meta-analysis." *Current Medical Research and Opinion* 25 (1) (January): 161–175. doi:10.1185/03007990802622726.

Kessler, Ronald C, Patricia Berglund, Olga Demler, Robert Jin, Doreen Koretz, Kathleen R Merikangas, A John Rush, Ellen E Walters, Philip S Wang, and National Comorbidity Survey Replication. 2003. "The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 289 (23) (June 18): 3095–3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095.

Komossa, Katja, Anna M Depping, Andrea Gaudchau, Werner Kissling, and Stefan Leucht. 2010. "Second-generation Antipsychotics for Major Depressive Disorder and Dysthymia." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (12): CD008121. doi:10.1002/14651858.CD008121.pub2.

Kuehn, Bridget M. 2008. "FDA Warns of Adverse Events Linked to Smoking Cessation Drug and Antiepileptics." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 299 (10) (March 12): 1121–1122. doi:10.1001/jama.299.10.1121.

Künzel, Heike E, Nibal Ackl, Martin Hatzinger, Katja Held, Edith Holsboer-Trachsler, Marcus Ising, Wolfgang Kaschka, et al. 2009. "Outcome in Delusional Depression Comparing Trimipramine Monotherapy with a Combination of Amitriptyline and Haloperidol--a Double-blind Multicenter Trial." *Journal of Psychiatric Research* 43 (7) (April): 702–710. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.10.004.

Lam, Raymond W, Sidney H Kennedy, Sophie Grigoriadis, Roger S McIntyre, Roumen Milev, Rajamannar Ramasubbu, Sagar V Parikh, Scott B Patten, Arun V Ravindran, and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). 2009. "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Major Depressive Disorder in Adults. III. Pharmacotherapy." *Journal of Affective Disorders* 117 Suppl 1 (October): S26–43. doi:10.1016/j.jad.2009.06.041.

Lecrubier, Y, P Boyer, S Turjanski, and W Rein. 1997. "Amisulpride Versus Imipramine and Placebo in Dysthymia and Major Depression. Amisulpride Study Group." *Journal of Affective Disorders* 43 (2) (April): 95–103.

León, C A, J Vigoya, S Conde, G Campo, E Castrillón, and A León. 1994. "[Comparison of the effect of amisulpride and viloxazine in the treatment of dysthymia]." *Acta psiquiátrica y psicológica de América latina* 40 (1) (March): 41–49.

Lépine, Jean-Pierre, and Isabelle Gasquet. 2006. "[Psychotropic drug use in France: changes over time and comparison with other European countries]." *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* 190 (6) (June): 1139–1144; discussion 1144–1145.

Leucht, Stefan, Andrea Cipriani, Loukia Spineli, Dimitris Mavridis, Deniz Orey, Franziska Richter, Myrto Samara, et al. 2013. "Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: a Multiple-treatments Meta-analysis." *Lancet* (June 26). doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

Lin, Chien-Ho, Shih-Hsien Lin, and Fong-Lin Jang. 2011. "Adjunctive Low-dose Aripiprazole with Standard-dose Sertraline in Treating Fresh Major Depressive Disorder: a Randomized, Double-blind, Controlled Study." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31 (5) (October): 563–568. doi:10.1097/JCP.0b013e31822bb0db.

MacGillivray, Steve, Bruce Arroll, Simon Hatcher, Simon Ogston, Ian Reid, Frank Sullivan, Brian Williams, and Iain Crombie. 2003. "Efficacy and Tolerability of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Compared with Tricyclic Antidepressants in Depression Treated in Primary Care: Systematic Review and Meta-analysis." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 326 (7397) (May 10): 1014. doi:10.1136/bmj.326.7397.1014.

Mahmoud, Ramy A, Gahan J Pandina, Ibrahim Turkoz, Colette Kosik-Gonzalez, Carla M Canuso, Mary J Kujawa, and Georges M Gharabawi-Garibaldi. 2007. "Risperidone for Treatment-refractory Major Depressive Disorder: a Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 147 (9) (November 6): 593–602.

Maneeton, Narong, Benchalak Maneeton, Manit Srisurapanont, and Stephen D Martin. 2012. "Quetiapine Monotherapy in Acute Phase for Major Depressive Disorder: a Meta-analysis of Randomized, Placebo-controlled Trials." *BMC Psychiatry* 12: 160. doi:10.1186/1471-244X-12-160.

Marcus, Ronald N, Robert D McQuade, William H Carson, Delphine Hennicken, Maurizio Fava, Jeffrey S Simon, Madhukar H Trivedi, Michael E Thase, and Robert M Berman. 2008. "The Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: a Second Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28 (2) (April): 156–165. doi:10.1097/JCP.0b013e31816774f9.

McGrath, Patrick J, Jonathan W Stewart, Maurizio Fava, Madhukar H Trivedi, Stephen R Wisniewski, Andrew A Nierenberg, Michael E Thase, et al. 2006. "Tranylcypromine Versus Venlafaxine Plus Mirtazapine Following Three Failed Antidepressant Medication Trials for Depression: a STAR*D Report." *The American Journal of Psychiatry* 163 (9) (September): 1531–1541; quiz 1666. doi:10.1176/appi.ajp.163.9.1531.

Mischoulon, D, A A Nierenberg, L Kizilbash, J F Rosenbaum, and M Fava. 2000. "Strategies for Managing Depression Refractory to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment: a Survey of Clinicians." *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 45 (5) (June): 476–481.

Montgomery, S A. 2001. "A Meta-analysis of the Efficacy and Tolerability of Paroxetine Versus Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Major Depression." *International Clinical Psychopharmacology* 16 (3) (May): 169–178.

Montgomery, Stuart A, David S Baldwin, Pierre Blier, Naomi A Fineberg, Siegfried Kasper, Malcolm Lader, Raymond W Lam, et al. 2007. "Which Antidepressants Have Demonstrated Superior Efficacy? A Review of the Evidence." *International Clinical Psychopharmacology* 22 (6) (November): 323–329. doi:10.1097/YIC.0b013e3282eff7e0.

Nelson, J Craig, Raymond Mankoski, Ross A Baker, Berit X Carlson, James M Eudicone, Andrei Pikalov, Quynh-Van Tran, and Robert M Berman. 2010. "Effects of Aripiprazole Adjunctive to Standard Antidepressant Treatment on the Core Symptoms of Depression: a Post-hoc, Pooled Analysis of Two Large, Placebo-controlled Studies." *Journal of Affective Disorders* 120 (1-3) (January): 133–140. doi:10.1016/j.jad.2009.06.026.

Nelson, J Craig, and George I Papakostas. 2009. "Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder: a Meta-analysis of Placebo-controlled Randomized Trials." *The American Journal of Psychiatry* 166 (9) (September): 980–991. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030312.

Nemeroff, Charles B, Richard Entsuah, Isma Benattia, Mark Demitrack, Diane M Sloan, and Michael E Thase. 2008. "Comprehensive Analysis of Remission (COMPARE) with Venlafaxine Versus SSRIs." *Biological Psychiatry* 63 (4) (February 15): 424–434. doi:10.1016/j.biopsych.2007.06.027.

Nierenberg, Andrew A, Maurizio Fava, Madhukar H Trivedi, Stephen R Wisniewski, Michael E Thase, Patrick J McGrath, Jonathan E Alpert, et al. 2006. "A Comparison of Lithium and T(3) Augmentation Following Two Failed Medication Treatments for Depression: a STAR*D Report." *The American Journal of Psychiatry* 163 (9) (September): 1519–1530; quiz 1665.

doi:10.1176/appi.ajp.163.9.1519.

Nolen, W A, P M Haffmans, P F Bouvy, and H J Duivenvoorden. 1993. "Hypnotics as Concurrent Medication in Depression. A Placebo-controlled, Double-blind Comparison of Flunitrazepam and Lormetazepam in Patients with Major Depression, Treated with a (tri)cyclic Antidepressant." *Journal of Affective Disorders* 28 (3) (July): 179–188.

Ostroff, R B, and J C Nelson. 1999. "Risperidone Augmentation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Major Depression." *The Journal of Clinical Psychiatry* 60 (4) (April): 256–259.

Patkar, Ashwin A., and Chi-Un Pae. 2013. "Atypical Antipsychotic Augmentation Strategies in the Context of Guideline-based Care for the Treatment of Major Depressive Disorder." *CNS Drugs* 27 (1) (May 1): 29–37. doi:10.1007/s40263-012-0031-0.

"Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition." 2010.
<http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1667485#657567>.

"Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition DOI: 10.1176/appi.books.9."

"PsychiatryOnline | APA Practice Guidelines | Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition." 2013. Accessed August 30.
<http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1667485>.

Rapaport, Mark Hyman, Georges M Gharabawi, Carla M Canuso, Ramy A Mahmoud, Martin B Keller, Cynthia A Bossie, Ibrahim Turkoz, et al. 2006. "Effects of Risperidone Augmentation in Patients with Treatment-resistant Depression: Results of Open-label Treatment Followed by Double-blind Continuation." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31 (11) (November): 2505–2513. doi:10.1038/sj.npp.1301113.

Ravizza, L. 1999. "Amisulpride in Medium-term Treatment of Dysthymia: a Six-month, Double-blind Safety Study Versus Amitriptyline. AMILONG Investigators." *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 13 (3): 248–254.

Reeves, Hollis, Sachin Batra, Roberta S May, Rusheng Zhang, Daniel C Dahl, and Xiaohua Li. 2008. "Efficacy of Risperidone Augmentation to Antidepressants in the Management of Suicidality in Major Depressive Disorder: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study." *The Journal of Clinical Psychiatry* 69 (8) (August): 1228–1336.

Rocca, Paola, Valeria Fonzo, Luigi Ravizza, Giuseppe Rocca, Monica Scotta, Enrico Zanaldi, and Filippo Bogetto. 2002. "A Comparison of Paroxetine and Amisulpride in the Treatment of Dysthymic Disorder." *Journal of Affective Disorders* 70 (3) (August): 313–317.

Rothschild, Anthony J, Douglas J Williamson, Mauricio F Tohen, Alan Schatzberg, Scott W Andersen, Luann E Van Campen, Todd M Sanger, and Gary D Tollefson. 2004. "A Double-blind, Randomized Study of Olanzapine and Olanzapine/fluoxetine Combination for Major Depression with Psychotic Features." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24 (4) (August): 365–373.

"RPC Dépression 2002 - Mise En Page 2006 - Recommandations.... - Rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations._2006_12_27__16_20_34_967.pdf." 2013. Accessed August 30. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations._2006_12_27__16_20_34_967.pdf.

Rush, A John, Helena C Kraemer, Harold A Sackeim, Maurizio Fava, Madhukar H Trivedi, Ellen Frank, Philip T Ninan, et al. 2006. "Report by the ACNP Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 31 (9) (September): 1841–1853. doi:10.1038/sj.npp.1301131.

Rush, A John, Madhukar H Trivedi, Jonathan W Stewart, Andrew A Nierenberg, Maurizio Fava, Benji T Kurian, Diane Warden, et al. 2011a. "Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and Long-term Outcomes of a Single-blind Randomized Study." *The American Journal of Psychiatry* 168 (7) (July): 689–701. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111645.———. 2011b. "Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and Long-term Outcomes of a Single-blind Randomized Study." *The American Journal of Psychiatry* 168 (7) (July): 689–701. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111645.

Rush, A John, Madhukar H Trivedi, Stephen R Wisniewski, Jonathan W Stewart, Andrew A Nierenberg, Michael E Thase, Louise Ritz, et al. 2006. "Bupropion-SR, Sertraline, or venlafaxine-XR after Failure of SSRIs for Depression." *The New England Journal of Medicine* 354 (12) (March 23): 1231–1242. doi:10.1056/NEJMoa052963.

Schindler, Frank, and Ion G Angheliescu. 2007. "Lithium Versus Lamotrigine Augmentation in Treatment Resistant Unipolar Depression: a Randomized, Open-label Study." *International Clinical Psychopharmacology* 22 (3) (May): 179–182. doi:10.1097/YIC.0b013e328014823d.

Schmitz, Bettina. 2002. "Antidepressant Drugs: Indications and Guidelines for Use in Epilepsy." *Epilepsia* 43 Suppl 2: 14–18.

Seo, Ho-Jun, Young-Eun Jung, Young Sup Woo, Tae-Youn Jun, Jeong-Ho Chae, and Won-Myong Bahk. 2009. "Effect of Augmented Atypical Antipsychotics on Weight Change in Patients with Major Depressive Disorder in a Naturalistic Setting." *Human Psychopharmacology* 24 (2) (March): 135–143. doi:10.1002/hup.1001.

Shelton, R C, G D Tollefson, M Tohen, S Stahl, K S Gannon, T G Jacobs, W R Buras, et al. 2001. "A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression." *The American Journal of Psychiatry* 158 (1) (January): 131–134.

Shelton, Richard C, Douglas J Williamson, Sara A Corya, Todd M Sanger, Luann E Van Campen, Michael Case, Susan D Briggs, and Gary D Tollefson. 2005a. "Olanzapine/fluoxetine Combination for Treatment-resistant Depression: a Controlled Study of SSRI and Nortriptyline Resistance." *The Journal of Clinical Psychiatry* 66 (10) (October):

1289–1297.———. 2005b. “Olanzapine/fluoxetine Combination for Treatment-resistant Depression: a Controlled Study of SSRI and Nortriptyline Resistance.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 66 (10) (October): 1289–1297.

Smeraldi, E. 1998. “Amisulpride Versus Fluoxetine in Patients with Dysthymia or Major Depression in Partial Remission: a Double-blind, Comparative Study.” *Journal of Affective Disorders* 48 (1) (February): 47–56.

Tarsitani, Lorenzo, and Massimo Pasquini. 2010. “Compared with Fluoxetine Monotherapy, Mirtazapine Plus Venlafaxine or Fluoxetine Increase Remission but Not Response in Patients with Major Depressive Disorder.” *Evidence-based Mental Health* 13 (3) (August): 83. doi:10.1136/ebmh.13.3.83.

Thase, Michael E, Sara A Corya, Olawale Osuntokun, Michael Case, David B Henley, Todd M Sanger, Susan B Watson, and Sanjay Dubé. 2007. “A Randomized, Double-blind Comparison of Olanzapine/fluoxetine Combination, Olanzapine, and Fluoxetine in Treatment-resistant Major Depressive Disorder.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 68 (2) (February): 224–236.

Thase, Michael E, Edward S Friedman, Melanie M Biggs, Stephen R Wisniewski, Madhukar H Trivedi, James F Luther, Maurizio Fava, et al. 2007. “Cognitive Therapy Versus Medication in Augmentation and Switch Strategies as Second-step Treatments: a STAR*D Report.” *The American Journal of Psychiatry* 164 (5) (May): 739–752. doi:10.1176/appi.ajp.164.5.739.

Trivedi, Madhukar H, Maurizio Fava, Stephen R Wisniewski, Michael E Thase, Frederick Quitkin, Diane Warden, Louise Ritz, et al. 2006. “Medication Augmentation after the Failure of SSRIs for Depression.” *The New England Journal of Medicine* 354 (12) (March 23): 1243–1252. doi:10.1056/NEJMoa052964.

Trivedi, Madhukar H, A John Rush, M Lynn Crismon, T Michael Kashner, Marcia G Toprac, Thomas J Carmody, Tracie Key, et al. 2004. “Clinical Results for Patients with Major Depressive Disorder in the Texas Medication Algorithm Project.” *Archives of General Psychiatry* 61 (7) (July): 669–680. doi:10.1001/archpsyc.61.7.669.

Trivedi, Madhukar H, A John Rush, Stephen R Wisniewski, Andrew A Nierenberg, Diane Warden, Louise Ritz, Grayson Norquist, et al. 2006. "Evaluation of Outcomes with Citalopram for Depression Using Measurement-based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice." *The American Journal of Psychiatry* 163 (1) (January): 28–40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28.

Valenstein, Marcia, Kiran Khanujua Taylor, Karen Austin, Helen C Kales, John F McCarthy, and Frederic C Blow. 2004. "Benzodiazepine Use Among Depressed Patients Treated in Mental Health Settings." *The American Journal of Psychiatry* 161 (4) (April): 654–661.

Warden, Diane, A John Rush, Madhukar H Trivedi, Maurizio Fava, and Stephen R Wisniewski. 2007. "The STAR*D Project Results: a Comprehensive Review of Findings." *Current Psychiatry Reports* 9 (6) (December): 449–459.

Weisler, R H, A Khan, M H Trivedi, H Yang, J M Eudicone, A Pikalov, Q V Tran, R M Berman, and B X Carlson. 2011. "Analysis of Suicidality in Pooled Data from 2 Double-blind, Placebo-controlled Aripiprazole Adjunctive Therapy Trials in Major Depressive Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 72 (4) (April): 548–555. doi:10.4088/JCP.09m05495gre.

"Whr01_fr.pdf." 2013a. Accessed August 30. http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_fr.pdf.
———. 2013b. Accessed August 30. http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_fr.pdf.

Wright, Bradley M, Edward H Eiland 3rd, and Raymond Lorenz. 2013. "Augmentation with Atypical Antipsychotics for Depression: a Review of Evidence-based Support from the Medical Literature." *Pharmacotherapy* 33 (3) (March): 344–359. doi:10.1002/phar.1204.

Yoshino, Aihide, Takehito Sawamura, Nobuhisa Kobayashi, Sachi Kurauchi, Aki Matsumoto, and Soichiro Nomura. 2009. "Algorithm-guided Treatment Versus Treatment as Usual for Major Depression." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63 (5) (October): 652–657. doi:10.1111/j.1440-1819.2009.02009.x.

7. RESUME :

OBJECTIF : La dépression est une maladie fréquente, grave et invalidante pour laquelle des traitements ont montré leur efficacité. Nous avons souhaité connaître les prescriptions médicamenteuses de sortie des patients hospitalisés pour dépression unipolaire au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012 et évaluer leur adéquation aux recommandations.

METHODE : Les prescriptions médicamenteuses et les codes diagnostics des patients hospitalisés en 2012 ont été extraits et traités informatiquement pour ne conserver que les patients hospitalisés pour dépression unipolaire avec ou sans comorbidités psychiatriques. Ils ont ensuite été analysés et fait l'objet de comparaison en fonction de la sévérité de l'accès.

RESULTATS : 424 patients répondaient aux critères d'inclusion. La majorité des patients étaient hospitalisés pour dépression sévère et la moitié présentait une comorbidité d'abus-dépendance de substance, anxieuse ou de personnalité. Quatre-vingt-six pourcent des patients prenaient un antidépresseur. Une stratégie d'augmentation était présente chez 40% des patients et de manière significativement plus fréquente chez les patients sévères (51% versus 28%). En dehors des traitements sédatifs, les traitements les plus souvent associés aux antidépresseurs étaient les antipsychotiques de seconde génération (30%), les anticonvulsivants (10%) et le LITHIUM (7%). Les posologies des antidépresseurs et des antipsychotiques de seconde génération étaient conformes aux recommandations.

CONCLUSION : Le traitement de la dépression au Centre Hospitalier du Rouvray en 2012 était conforme aux recommandations.

8. MOTS-CLES :

PHARMACOEPIDEMIOLOGIE, DEPRESSION, TRAITEMENT, HOPITAL, 2012, RECOMMANDATIONS, PRATIQUES